ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere da bianca a bianca sporca.
Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bydureon è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:
- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidindione
- Metformina e sulfonilurea
- Metformina e tiazolidindione

in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide due volte al giorno (BYETTA) a Bydureon possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia.

Quando Bydureon viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuto. Quando Bydureon è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Bydureon deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). Bydureon può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva i pazienti possono tornare al loro giorno scelto per le iniezioni. Tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore.

L’uso di Bydureon non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l’automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea.

Se, dopo l’interruzione di Bydureon, viene iniziato un differente trattamento antidiabetico è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di Bydureon (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all’età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l’età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere pazienti con compromissione renale). L’esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L’esperienza clinica nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Bydureon non è raccomandato in questi pazienti.

Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bydureon in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2; tuttavia, non è possibile fare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Bydureon è adatto all’autosomministrazione da parte del paziente. Ogni kit deve essere usato da una sola persona ed è monouso.

Si racconda fortemente un training appropriato per il personale non sanitario che somministra il medicinale. Le “Istruzioni per l’utilizzatore” allegate alla confezione devono essere seguite attentamente dal paziente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell’addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le “Istruzioni per l’utilizzatore”.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d’impiego

Bydureon non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Bydureon non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

Compromissione renale
Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide due volte al giorno hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastrointestinali; pertanto, Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L’esperienza clinica in pazienti con compromissione renale moderata è molto limitata e l’uso di Bydureon non è raccomandato.

Con exenatide sono stati riportati spontaneamente rari casi di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatininemia, deterioramento della funzione renale, peggioramento della compromissione renale cronica e compromissione renale acuta, che talvolta hanno richiesto l'emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina, gli antagonisti dell’angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell’alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con l’interruzione dell’assunzione degli agenti potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

Patologia gastrointestinale grave
Bydureon non è stato studiato in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l’uso di Bydureon non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali.

Pancreatite acuta
L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati spontaneamente rari casi di pancreatite acuta con Bydureon. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, Bydureon deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Bydureon non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Medicinali usati contemporaneamente
L’uso di Bydureon in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell’alfa-glucosidasi, inibitori della dipeptidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato. L’uso di Bydureon in associazione ad exenatide due volte al giorno (BYETTA) non è stato studiato e non è raccomandato.

Ipoglicemia
Quando negli studi clinici Bydureon è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve compromissione renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell’incidenza dell’ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all’uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea.

Rapida diminuzione del peso corporeo

In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida diminuzione del peso corporeo >1,5 kg a settimana. Una diminuzione del peso di questa entità può avere conseguenze dannose.

Interazioni con warfarin
Con l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati alcuni casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), qualche volta associato a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento
Dopo l'interruzione, l'effetto di Bydureon può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di Bydureon sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.

Quando, dopo 14 settimane di terapia di Bydureon, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'AUC del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il t_{max} è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno).

Sulfoniluree
La dose di una sulfonilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 mcg di exenatide due volte al giorno ma non con exenatide una volta a settimana:

Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) reduttasi
L'AUC e la C_{max} di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il t_{max} è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide due volte al giorno, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia, i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

Warfarin
Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide due volte al giorno , è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. E' stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide due volte al giorno. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di Bydureon nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

Digossina e lisinopril
In studi di interazione dell'effetto di exenatide due volte al giorno sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla C_{max} o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore.

Etinilestradiolo e levonorgestrel
La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 mcg di etinilestradiolo più 150 mcg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide due volte al giorno non ha modificato l'AUC, la C_{max} o la C_{min} di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della C_{max} di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della C_{max} di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del t_{max} dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della C_{max} è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione con exenatide sono stati condotti soltanto negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
A causa del lungo periodo di eliminazione di Bydureon, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Bydureon. Bydureon deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Bydureon in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

Allattamento
Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥5% nei pazienti in trattamento con Bydureon) sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea e costipazione). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia. In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfonilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di Bydureon sono state di intensità da lieve a moderata.

La pancreatite acuta e la compromissione renale acuta sono state riportate raramente da quando exenatide due volte al giorno è commercializzato (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di Bydureon con un'incidenza dagli studi clinici ≥1% sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

La fonte dei dati include due studi controllati con placebo (a 10 e 15 settimane) e 3 studi clinici che confrontano Bydureon ad exenatide due volte al giorno (a 30 settimane), a sitagliptin e pioglitazone (a 26 settimane) e a insulina glargine (a 26 settimane). Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una associazione di medicinali antidiabetici orali.

Inoltre, la Tabella 1 comprende segnalazioni spontanee di eventi che non sono stati osservati negli studi clinici (frequenza considerata non nota) o che sono stati osservati negli studi clinici, usando il database degli studi clinici per stimarne la frequenza.

Le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione e nel corso degli studi clinici con exenatide due volte al giorno che non sono state osservate con Bydureon con un'incidenza ≥1% sono elencate di seguito nella Tabella 2.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza dei pazienti è così definita: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse di Bydureon identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	**Frequenza**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione anafilattica						X[2]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)	X[1,3]					
Riduzione dell'appetito		X[1,3]				
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X[1,3]				
Vertigini		X[1,3]				
Patologie gastrointestinali						
Ostruzione intestinale			X[4]			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						X[2]
Nausea	X[1,3]					
Vomito	X[1,3]					
Diarrea	X[1,3]					
Dispepsia		X[1,3]				
Dolore addominale		X[1,3]				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X[1,3]				

Distensione addominale		X[1]				
Eruttazione		X[1]				
Costipazione	X[1]					
Flatulenza		X[1,3]				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash maculare e papulare						X[2]
Prurito e/o orticaria			X[1]			
Edema angioneurotico						X[2]
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X[5]
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale comprendente compromissione renale acuta, peggioramento della compromissione renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4)						X[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito d'iniezione	X[1]					
Affaticamento		X[1,3]				
Eritema a livello del sito di iniezione		X[1]				
Rash a livello del sito di iniezione		X[1]				
Sonnolenza		X[1]				

[1] Incidenza basata sui dati degli studi clinici con Bydureon. N=592 totale (pazienti trattati con sulfonilurea n=135)
[2] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con Bydureon.
[3] Le reazioni erano della stessa classe di frequenza nel gruppo trattato con exenatide due volte al giorno.
[4] tasso basato sul database degli studi clinici di Bydureon n=2898 (inclusi tutti gli studi a lungo termine completati di efficacia e di sicurezza).
[5] Segnalazioni post-marketing

Tabella 2: Le reazioni avverse osservate da segnalazioni spontanee post-marketing e nel corso degli studi clinici con exenatide due volte al giorno e che non sono state osservate con Bydureon, con un'incidenza ≥1% sono elencate di seguito:

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	**Frequenza**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea				X[2]		
Patologie del sistema						

nervoso						
Disgeusia			X[2]			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Iperidrosi		X[1]				
Alopecia				X[2]		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Astenia		X[1]				
Sensazione di nervosismo		X[1]				
Esami diagnostici						
Aumento del rapporto normalizzato internazionale in associazione all'uso di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento (vedere il paragrafo 4.4)				X[2]		

[1] Incidenza basata sui dati degli studi clinici con exenatide due volte al giorno.
[2] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide due volte al giorno.

<u>Descrizione di selezionate reazioni avverse</u>

Ipoglicemia
L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando Bydureon è stato usato in associazione con una sulfonilurea (15,9% *versus* 2,2%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Bydureon è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% *versus* 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfonilurea (20% *versus* 42%).
In tutti gli studi la maggior parte degli episodi (96,8% n=32) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/l) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento.

Nausea
La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con Bydureon, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con Bydureon, del 5% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con Bydureon e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno.

Reazioni a livello del sito di iniezione

Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con il comparatore (16% *versus* il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post-marketing, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione.

Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle fomulazioni in microsfere del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane.

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con Bydureon. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo.

La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente.

Negli studi clinici di Bydureon, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (HbA_{1c}) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti hanno avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi la risposta glicemica a Bydureon è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti, mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito), ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide.

Per i pazienti trattati con Bydureon, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi.

L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

Rapida diminuzione del peso corporeo
In uno studio clinico a 30 settimane, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con Bydureon ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida diminuzione del peso corporeo (la diminuzione del peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

Aumento della frequenza cardiaca
Un incremento medio della frequenza cardiaca (FC) di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di Bydureon. Il quindici percento dei pazienti trattati con Bydureon ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX04.

Meccanismo d'azione
Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio-dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.

Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo a seguito di una riduzione dell'appetito e di un aumento del senso di sazietà.

Effetti farmacodinamici
Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, Bydureon ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato ad una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

Efficacia e sicurezza clinica

I risultati degli studi clinici a lungo termine di Bydureon sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con Bydureon), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con Bydureon) avevano un'età ≥65 anni.

Controllo glicemico
In due studi Bydureon 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide due volte al giorno 5 mcg per 4 settimane seguito da exenatide due volte al giorno 10 mcg. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con Bydureon 2 mg una volta a settimana per altre 22 settimane (n=243). In ambedue gli studi le riduzioni dell'HbA_{1c} sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA_{1c} (dopo 4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Bydureon ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide due volte al giorno (Tabella 3).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA_{1c} è stato osservato sia nei pazienti trattati con Bydureon che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base.

Un numero maggiore di pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con exenatide due volte al giorno ha ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, p <0,05 e p ≤0,0001).

Sia i pazienti trattati con Bydureon che quelli trattati con exenatide due volte al giorno hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative.

Ulteriori riduzioni dell'HbA_{1c} e una riduzione del peso mantenuta nel tempo sono state osservate per almeno 52 settimane nei pazienti che hanno completato sia lo studio controllato a 30 settimane sia lo studio di estensione non controllato. I pazienti valutabili che sono passati da exenatide due volte al giorno a Bydureon (n=121) hanno ottenuto lo stesso miglioramento dell'HbA_{1c} pari a -2,0%, alla fine delle 22 settimane di estensione rispetto al valore basale iniziale, così come i pazienti trattati con Bydureon per 52 settimane.

Tabella 3: Risultati di due studi di Bydureon *versus* exenatide due volte al giorno in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfonilurea e a metformina e/o tiazolidindione (campione di pazienti "intent to treat")

Studio a 24 settimane	**Bydureon 2 mg**	**Exenatide 10 mcg due volte al giorno**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,67 (-0,94, -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%	58	**30**
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	94
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studio a 30 settimane		

N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7 %	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p <0,05, **p <0,0001

E' stato condotto uno studio di 26 settimane in cui Bydureon 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Bydureon ha dimostrato una maggiore variazione dell'HbA_{1c} rispetto all'insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con Bydureon ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato con un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 4).

Tabella 4: Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon *versus* insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfonilurea (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	**Insulina Glargine**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,16 (-0,29, -0,03)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	54
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	91	91
Variazione dal basale (±ES)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p <0,05

[1] L'insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). La dose media di insulina glargine all'inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con Bydureon migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili con quelli riportati a 26 settimane.

In uno studio a 26 settimane in doppio cieco Bydureon è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell'HbA_{1c} rispetto al valore basale. Bydureon ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell'HbA_{1c} dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone.

Bydureon ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon *versus* sitagliptin e *versus* pioglitazone in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9(±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* pioglitazone	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* pioglitazone	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p <0,05, **p <0,0001

Peso corporeo
Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con Bydureon. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con Bydureon indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).

La proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA_{1c} varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA_{1c} varia dall'88% al 96%).

Glicemia plasmatica/sierica
Il trattamento con Bydureon ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

Funzione beta-cellulare
Gli studi clinici con Bydureon hanno indicato un miglioramento della funzione beta--cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

Pressione del sangue
Negli studi con Bydureon è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide due volte al giorno a 30 settimane sia Bydureon che exenatide due volte al giorno hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Lipidi a digiuno
Bydureon non ha mostrato effetti avversi sui parametri dei lipidi.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bydureon in uno o più sottogruppi della popolazione in età pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in età pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di Bydureon. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo).

Assorbimento
Dopo la somministrazione settimanale di Bydureon 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane.Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 300 pg/ml indicando che è stato raggiunto lo steady-state. Le concentrazioni di exenatide allo steady-state sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

Distribuzione
Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l.

Biotrasformazione ed eliminazione
Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con Bydureon, le concentrazioni plasmatiche di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

Popolazioni particolari
Pazienti con compromissione renale
L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con compromissione renale che hanno ricevuto 2 mg di Bydureon indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con compromissione renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84).

Pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale; pertanto, non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

Sesso, razza e peso corporeo
Sesso, razza e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

Pazienti anziani
I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 mcg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5 mcg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della C_{max} (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Bydureon nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide due volte al giorno o Bydureon.

In uno studio di cancerogenicità di 104 settimane con Bydureon è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori a cellule C tiroidee (adenoma e/o carcinoma) nei ratti a tutte le dosi (da 1,4 a 26 volte l'esposizione clinica nell'uomo con Bydureon). Non è attualmente nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione
La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Prima dell'uso, il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

La polvere è confezionata in un flaconcino di vetro Tipo I di 3 ml chiuso con un disco di gomma clorobutile e una ghiera di alluminio con un cappuccio di plastica flip-off.

Il solvente è confezionato in una siringa preriempita da 1,5 ml di vetro Tipo I chiusa con un cappuccio di gomma bromobutile e un pistone di gomma.

Ogni kit monodose contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide, una siringa preriempita con 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione (uno di riserva).

Confezione da 4 kit monodose e una confezione multipla contenente 3 x 4 kit monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il paziente deve essere informato di gettare via l'ago in maniera sicura, con l'ago ancora inserito dopo ogni iniezione. Il paziente deve rimettere il cappuccio sull'ago. Il paziente non ha bisogno di conservare alcun componente del kit monouso.

Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la sospensione, Bydureon deve essere usato solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida.

Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Bydureon non deve essere usato se è stato congelato.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide.Dopo ricostituzione, ogni penna rilascia una dose di 2 mg in 0,65 ml.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

Polvere: polvere da bianca a bianca sporca.
Solvente: soluzione limpida, incolore da giallo chiaro a marrone chiaro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Bydureon è indicato nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 in associazione a:
- Metformina
- Sulfonilurea
- Tiazolidindione
- Metformina e sulfonilurea
- Metformina e tiazolidindione

in pazienti adulti che non hanno raggiunto un adeguato controllo glicemico con la dose massima tollerata di queste terapie orali.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia
La dose raccomandata è 2 mg di exenatide una volta a settimana.

I pazienti che passano da exenatide due volte al giorno (BYETTA) a Bydureon possono manifestare degli aumenti transitori delle concentrazioni di glucosio nel sangue che generalmente migliorano entro le prime due settimane dopo l'inizio della terapia.

Quando Bydureon viene aggiunto alla terapia in atto con metformina e/o un tiazolidindione, la dose in corso di metformina e/o tiazolidindione può essere mantenuto. Quando Bydureon è aggiunto alla terapia con una sulfonilurea, una riduzione della dose della sulfonilurea deve essere presa in considerazione per ridurre il rischio di ipoglicemia (vedere paragrafo 4.4).

Bydureon deve essere somministrato una volta a settimana, lo stesso giorno di ogni settimana. Il giorno della somministrazione settimanale può essere cambiato se necessario purché la dose successiva sia somministrata almeno un giorno dopo (24 ore). Bydureon può essere somministrato in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Se una dose viene dimenticata, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva i pazienti possono tornare al loro giorno scelto per le iniezioni. Tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore.

L'uso di Bydureon non richiede un automonitoraggio aggiuntivo dei livelli di glicemia. Tuttavia, l'automonitoraggio dei livelli glicemici può diventare necessario per aggiustare la dose della sulfonilurea.

Se, dopo l'interruzione di Bydureon, viene iniziato un differente trattamento antidiabetico è necessario fare attenzione al rilascio prolungato di Bydureon (vedere paragrafo 5.2).

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non sono richiesti aggiustamenti della dose in base all'età. Tuttavia, poiché la funzionalità renale generalmente diminuisce con l'età, la funzione renale del paziente deve essere presa in considerazione (vedere pazienti con compromissione renale). L'esperienza clinica nei pazienti sopra i 75 anni è molto limitata (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non sono necessari aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina da 50 a 80 ml/min). L'esperienza clinica nei pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina da 30 a 50 ml/min) è molto limitata (vedere paragrafo 5.2). Bydureon non è raccomandato in questi pazienti.

Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono richiesti aggiustamenti della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Bydureon in bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.2; tuttavia, non è possibile fare alcuna raccomandazione sulla posologia.

Modo di somministrazione

Bydureon è adatto all'autosomministrazione da parte del paziente. Ogni penna deve essere usata da una sola persona ed è monouso.

Prima di iniziare il trattamento con Bydureon, si raccomanda fortemente che i pazienti vengano istruiti da un operatore sanitario. Le "Istruzioni per l'utilizzatore" allegate alla confezione devono essere seguite attentamente dal paziente.

Ogni dose deve essere somministrata mediante iniezione sottocutanea nell'addome, nella coscia o nella parte alta posteriore delle braccia immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.

Per le istruzioni sulla sospensione del medicinale prima della somministrazione, vedere il paragrafo 6.6 e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Bydureon non deve essere usato nei pazienti affetti da diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Bydureon non deve essere somministrato mediante iniezione endovenosa o intramuscolare.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

Compromissione renale
Nei pazienti con malattia renale in fase terminale sottoposti a dialisi, dosi singole di exenatide due volte al giorno hanno causato un aumento della frequenza e della gravità delle reazioni avverse gastrointestinali; pertanto, Bydureon non è raccomandato nei pazienti con malattia renale in fase terminale o con grave compromissione renale (clearance della creatinina <30 ml/min). L’esperienza clinica in pazienti con compromissione renale moderata è molto limitata e l’uso di Bydureon non è raccomandato.

Con exenatide sono stati riportati spontaneamente rari casi di alterazione della funzione renale, incluso aumento della creatininemia, deterioramento della funzione renale, peggioramento della compromissione renale cronica e compromissione renale acuta, che talvolta hanno richiesto la emodialisi. Alcuni di questi eventi si sono verificati in pazienti che presentavano eventi in grado di alterare lo stato di idratazione, inclusi nausea, vomito e/o diarrea e/o che erano in trattamento con medicinali noti per alterare lo stato di idratazione/la funzione renale. I medicinali assunti contemporaneamente includevano gli inibitori dell’enzima di conversione dell’angiotensina, gli antagonisti dell’angiotensina II, farmaci antinfiammatori non steroidei e diuretici. La reversibilità dell’alterazione della funzione renale è stata osservata con un trattamento di supporto e con l’interruzione dell’assunzione degli agenti potenzialmente responsabili di questi eventi, incluso exenatide.

Patologia gastrointestinale grave
Bydureon non è stato studiato in pazienti con gravi patologie gastrointestinali, inclusa la gastroparesi. Il suo uso è comunemente associato a reazioni avverse a livello gastrointestinale, comprendenti nausea, vomito e diarrea. Pertanto, l’uso di Bydureon non è consigliato nei pazienti con gravi patologie gastrointestinali.

Pancreatite acuta
L'uso di agonisti del recettore GLP-1 è stato associato al rischio di sviluppare pancreatite acuta. Sono stati riportati spontaneamente rari casi di pancreatite acuta con Bydureon. La risoluzione della pancreatite è stata osservata con un trattamento di supporto, ma sono stati riportati casi molto rari di pancreatite necrotizzante o emorragica e/o morte. I pazienti devono essere informati del sintomo caratteristico della pancreatite acuta: forte e persistente dolore addominale. Se esiste il sospetto di pancreatite, Bydureon deve essere interrotto; se la pancreatite acuta è confermata, il trattamento con Bydureon non deve essere ripreso. Si deve esercitare cautela nei pazienti con storia di pancreatite.

Medicinali usati contemporaneamente
L’uso di Bydureon in associazione ad insulina, derivati della D-fenilalanina (meglitinidi), inibitori dell’alfa-glucosidasi, inibitori della dipetidil peptidasi-4 o altri agonisti del recettore GLP-1 non è stato studiato. L’uso di Bydureon in associazione ad exenatide due volte al giorno (BYETTA) non è stato studiato e non è raccomandato.

Ipoglicemia
Quando negli studi clinici Bydureon è stato usato in associazione ad una sulfonilurea, il rischio di ipoglicemia è aumentato. Inoltre, negli studi clinici, i pazienti con lieve compromissione renale, sottoposti al trattamento in associazione ad una sulfonilurea, hanno avuto un aumento dell’incidenza dell’ipoglicemia rispetto ai pazienti con funzione renale normale. Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato all’uso di una sulfonilurea, deve essere presa in considerazione una riduzione della dose della sulfonilurea.

Rapida diminuzione del peso corporeo

In pazienti trattati con exenatide è stata osservata una rapida diminuzione del peso corporeo >1,5 kg a settimana. Una diminuzione del peso di questa entità può avere conseguenze dannose.

Interazioni con warfarin
Con l'uso contemporaneo di warfarin ed exenatide sono stati riportati alcuni casi di aumentato INR (Rapporto Normalizzato Internazionale), qualche volta associato a sanguinamento (vedere paragrafo 4.5).

Interruzione del trattamento
Dopo l'interruzione, l'effetto di Bydureon può continuare dal momento che i livelli plasmatici di exenatide diminuiscono nell'arco di 10 settimane. La scelta di altri medicinali e la scelta della dose devono essere valutate di conseguenza, poiché le reazioni avverse possono continuare e l'efficacia può persistere, almeno in parte, fino a quando i livelli di exenatide non diminuiscono.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

I risultati di uno studio che usa paracetamolo come marcatore dello svuotamento gastrico suggeriscono che l'effetto di Bydureon sul rallentamento dello svuotamento gastrico sia minore e non si prevede che determini delle riduzioni clinicamente significative della velocità e del grado dell'assorbimento dei medicinali orali somministrati contemporaneamente. Pertanto, non sono necessari aggiustamenti della dose per i medicinali sensibili al ritardato svuotamento gastrico.

Quando, dopo 14 settimane di terapia di Bydureon, sono stati somministrati 1000 mg di paracetamolo in compresse, indipendentemente dai pasti, non sono state osservate variazioni significative dell'AUC del paracetamolo rispetto al periodo di controllo. La C_{max} del paracetamolo è diminuita del 16% (a digiuno) e del 5% (a stomaco pieno) e il t_{max} è aumentato da circa 1 ora nel periodo di controllo a 1,4 ore (a digiuno) e 1,3 ore (a stomaco pieno).

Sulfoniluree
La dose di una sulfonilurea può richiedere un aggiustamento dovuto all'aumentato rischio di ipoglicemia associata alla terapia con sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

I seguenti studi di interazione sono stati condotti usando 10 mcg di exenatide due volte al giorno ma non con exenatide una volta a settimana:

Inibitori della Idrossi Metil Glutaril Coenzima A (HMG CoA) reduttasi
L'AUC e la C_{max} di lovastatina sono state diminuite rispettivamente di circa il 40% e 28%, e il t_{max} è stato ritardato di circa 4 ore quando exenatide due volte al giorno è stato somministrato in associazione ad una singola dose di lovastatina (40 mg) rispetto a lovastatina somministrata da sola. Negli studi clinici a 30 settimane, controllati con placebo, con exenatide due volte al giorno, l'uso concomitante di exenatide con inibitori della HMG CoA reduttasi non è stato associato ad una corrispondente variazione del profilo lipidico (vedere paragrafo 5.1). Non è richiesto un aggiustamento predeterminato della dose; tuttavia, i profili lipidici devono essere monitorati in maniera appropriata.

Warfarin
Quando warfarin è stato somministrato 35 minuti dopo exenatide due volte al giorno, è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore. Non sono stati osservati effetti clinicamente significativi sulla C_{max} o l'AUC. E' stato riportato un aumentato valore dell'INR durante l'uso concomitante di warfarin ed exenatide due volte al giorno. L'INR deve essere controllato all'inizio della terapia di Bydureon nei pazienti in trattamento con warfarin e/o derivati cumarinici (vedere paragrafo 4.8).

Digossina e lisinopril
In studi di interazione dell'effetto di exenatide due volte al giorno sulla digossina e sul lisinopril non sono stati osservati effetti clinici rilevanti sulla C_{max} o sull'AUC; tuttavia, è stato osservato un ritardo del t_{max} di circa 2 ore.

Etinilestradiolo e levonorgestrel
La somministrazione di un contraccettivo orale combinato (30 mcg di etinilestradiolo più 150 mcg di levonorgestrel) un'ora prima di exenatide due volte al giorno non ha modificato l'AUC, la C_{max} o la C_{min} di etinilestradiolo o levonorgestrel. La somministrazione del contraccettivo orale combinato 35 minuti dopo exenatide non ha modificato l'AUC, ma ha determinato una riduzione del 45% della C_{max} di etinilestradiolo e una riduzione del 27-41% della C_{max} di levonorgestrel ed un ritardo di 2-4 ore del t_{max} dovuto allo svuotamento gastrico più lento. La riduzione della C_{max} è di limitata rilevanza clinica e non è necessario nessun aggiustamento della dose dei contraccettivi orali.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione con exenatide sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne potenzialmente fertili
A causa del lungo periodo di eliminazione di Bydureon, le donne in età fertile devono usare un metodo contraccettivo durante il trattamento con Bydureon. Bydureon deve essere interrotto almeno 3 mesi prima della gravidanza pianificata.

Gravidanza
Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di Bydureon in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza ed è raccomandato l'uso di insulina.

Allattamento
Non è noto se exenatide sia escreto nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità
Non sono stati effettuati studi di fertilità sull'essere umano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, i pazienti devono essere informati di adottare le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando un veicolo o usando un macchinario.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza
Le reazioni avverse più frequenti (incidenza ≥5% nei pazienti in trattamento con Bydureon) sono state principalmente a livello gastrointestinale (nausea, vomito, diarrea e costipazione). La reazione avversa riportata più frequentemente da sola è stata la nausea, che è stata associata all'inizio del trattamento ed è diminuita con il proseguo della terapia. In aggiunta, si sono verificate reazioni a livello del sito d'iniezione (prurito, noduli, eritema), ipoglicemia (con una sulfonilurea) e mal di testa. La maggior parte delle reazioni avverse associate con l'uso di Bydureon sono state di intensità da lieve a moderata.

La pancreatite acuta e la compromissione renale acuta sono state riportate raramente da quando exenatide due volte al giorno è commercializzato (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La frequenza delle reazioni avverse di Bydureon con un'incidenza dagli studi clinici ≥1% sono riassunte di seguito nella Tabella 1.

La fonte dei dati include due studi controllati con placebo (a 10 e 15 settimane) e 3 studi clinici che confrontano Bydureon ad exenatide due volte al giorno (a 30 settimane), a sitagliptin e pioglitazone (a 26 settimane) e a insulina glargine (a 26 settimane). Le terapie di base comprendevano dieta ed esercizio fisico, metformina, una sulfonilurea, un tiazolidindione o una associazione di medicinali antidiabetici orali.

Inoltre, la Tabella 1 comprende segnalazioni spontanee di eventi che non sono stati osservati negli studi clinici (frequenza considerata non nota) o che sono stati osservati negli studi clinici, usando il database degli studi clinici per stimarne la frequenza.

Le reazioni avverse osservate dopo la commercializzazione e nel corso degli studi clinici con exenatide due volte al giorno che non sono state osservate con Bydureon con un'incidenza ≥1% sono elencate di seguito nella Tabella 2.

Le reazioni sono di seguito elencate secondo i termini stabiliti dal MedDRA sulla base della classificazione per sistemi ed organi e alla frequenza assoluta. La frequenza dei pazienti è così definita: molto comune (≥1/10), comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100), rara (≥1/10.000, <1/1.000), molto rara (<1/10.000) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1: Reazioni avverse di Bydureon identificate dagli studi clinici e dalle segnalazioni spontanee

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	**Frequenza**					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del sistema immunitario						
Reazione anafilattica						X[2]
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Ipoglicemia (con una sulfonilurea)	X[1,3]					
Riduzione dell'appetito		X[1,3]				
Patologie del sistema nervoso						
Cefalea		X[1,3]				
Vertigini		X[1,3]				
Patologie gastrointestinali						
Ostruzione intestinale			X[4]			
Pancreatite acuta (vedere paragrafo 4.4)						X[2]
Nausea	X[1,3]					
Vomito	X[1,3]					
Diarrea	X[1,3]					
Dispepsia		X[1,3]				
Dolore addominale		X[1,3]				
Malattia da reflusso gastroesofageo		X[1,3]				

Distensione addominale		X[1]				
Eruttazione		X[1]				
Costipazione	X[1]					
Flatulenza		X[1,3]				
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Rash maculare e papulare						X[2]
Prurito e/o orticaria			X[1]			
Edema angioneurotico						X[2]
Ascesso e cellulite al sito di iniezione						X[5]
Patologie renali e urinarie						
Alterata funzione renale comprendente compromissione renale acuta, peggioramento della compromissione renale cronica, compromissione della funzione renale, aumento della creatininemia (vedere paragrafo 4.4)						X[2]
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Prurito a livello del sito d'iniezione	X[1]					
Affaticamento		X[1,3]				
Eritema a livello del sito di iniezione		X[1]				
Rash a livello del sito di iniezione		X[1]				
Sonnolenza		X[1]				

[1] Incidenza basata sui dati degli studi clinici con Bydureon. N=592 totale (pazienti trattati con sulfonilurea n=135).
[2] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con Bydureon.
[3] Le reazioni erano della stessa classe di frequenza nel gruppo trattato con exenatide due volte al giorno.
[4] Tasso basato sul database degli studi clinici di Bydureon n=2898 (inclusi tutti gli studi a lungo termine completati di efficacia e di sicurezza).
[5] Segnalazioni post-marketing

Tabella 2: Le reazioni avverse osservate da segnalazioni spontanee post-marketing e nel corso degli studi clinici con exenatide due volte al giorno e che non sono state osservate con Bydureon, con un'incidenza ≥1% sono elencate di seguito:

Classificazione per sistemi e organi/reazione avversa	Frequenza					
	Molto comune	Comune	Non comune	Rara	Molto rara	Non nota
Disturbi del metabolismo e della nutrizione						
Disidratazione, generalmente associata a nausea, vomito e/o diarrea				X[2]		
Patologie del sistema						

nervoso						
Disgeusia			X[2]			
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Iperidrosi		X[1]				
Alopecia				X[2]		
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione						
Astenia		X[1]				
Sensazione di nervosismo		X[1]				
Esami diagnostici						
Aumento del rapporto normalizzato internazionale in associazione all'uso di warfarin, in alcuni casi accompagnato da sanguinamento (vedere il paragrafo 4.4)				X[2]		

[1] Incidenza basata sui dati degli studi clinici con exenatide due volte al giorno.
[2] Incidenza basata sui dati di segnalazioni spontanee con exenatide due volte al giorno.

Descrizione di selezionate reazioni avverse

Ipoglicemia
L'incidenza dell'ipoglicemia è aumentata quando Bydureon è stato usato in associazione con una sulfonilurea (15,9% *versus* 2,2%) (vedere paragrafo 4.4). Per ridurre il rischio di ipoglicemia associato con l'uso di una sulfonilurea, può essere considerata la riduzione della dose della sulfonilurea (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Bydureon è stato associato con un'incidenza significativamente inferiore di episodi di ipoglicemia rispetto all'insulina glargine nei pazienti che ricevevano anche una terapia di metformina (3% *versus* 19%) e anche nei pazienti che ricevevano una terapia di metformina associata a sulfonilurea (20% *versus* 42%).

In tutti gli studi la maggior parte degli episodi (96,8% n=32) di ipoglicemia sono stati minori e si sono risolti con la somministrazione orale di carboidrati. Un solo paziente ha riportato un episodio di ipoglicemia maggiore poiché ha avuto un basso valore di glicemia (2,2 mmol/l) e ha richiesto assistenza con un trattamento orale di carboidrati che ha risolto l'evento.

Nausea
La reazione avversa riportata più frequentemente è stata la nausea. Nei pazienti trattati con Bydureon, generalmente il 20% ha riportato almeno un episodio di nausea rispetto al 34% dei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. La maggior parte degli episodi di nausea sono stati da lievi a moderati. Con la continuazione della terapia, la frequenza si è ridotta nella maggior parte dei pazienti che inizialmente avevano avuto la nausea.

L'incidenza della sospensione della terapia a causa degli eventi avversi durante lo studio clinico controllato a 30 settimane è stata del 6% nei pazienti trattati con Bydureon, del 5% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno. Gli eventi avversi più comuni che hanno portato alla sospensione del trattamento in ciascun gruppo di trattamento sono stati la nausea e il vomito. La sospensione a causa della nausea o del vomito è stata <1% per i pazienti trattati con Bydureon e dell'1% nei pazienti trattati con exenatide due volte al giorno.

Reazioni a livello del sito di iniezione

Durante i 6 mesi della fase controllata degli studi sono state riportate reazioni a livello del sito di iniezione con una frequenza maggiore nei pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con il comparatore (16% versus il range 2-7%). Queste reazioni a livello del sito di iniezione sono state generalmente lievi e normalmente non hanno portato al ritiro dagli studi. I pazienti possono essere trattati per alleviare i sintomi mentre continuano il trattamento. Per le iniezioni successive deve essere usato un diverso sito di iniezione ogni settimana. Nelle esperienze post-marketing, sono stati segnalati casi di ascesso e cellulite al sito di iniezione.

Negli studi clinici sono stati osservati molto frequentemente dei piccoli noduli sottocutanei a livello del sito di iniezione, in linea con le proprietà note delle fomulazioni in microsfere del polimero poly (D,L-lactide-co-glicolide). La maggior parte dei noduli individuali sono stati asintomatici, non hanno interferito con la partecipazione allo studio e si sono risolti in 4-8 settimane.

Immunogenicità
In linea con la potenziale immunogenicità dei farmaci proteici e peptidici, i pazienti possono sviluppare anticorpi anti-exenatide a seguito del trattamento con Bydureon. Nella maggior parte dei pazienti che sviluppano anticorpi, il titolo anticorpale diminuisce nel tempo.

La presenza di anticorpi (titolo alto o basso) non è predittiva del controllo della glicemia per un singolo paziente.

Negli studi clinici di Bydureon, circa il 45% dei pazienti ha avuto un titolo di anticorpi anti-exenatide basso alla fine dello studio. La percentuale complessiva dei pazienti con positività anticorpale è stata consistente in tutti gli studi clinici. In generale, il livello di controllo glicemico (HbA_{1c}) è stato paragonabile a quello osservato nei pazienti senza risposta anticorpale. Negli studi di fase 3, in media, il 12% dei pazienti hanno avuto un titolo anticorpale più alto. In una parte di questi la risposta glicemica a Bydureon è stata assente alla fine del periodo controllato degli studi; il 2,6% dei pazienti non ha mostrato miglioramenti della glicemia con titoli anticorpali più alti, mentre l'1,6% non ha mostrato miglioramenti con negatività anticorpale.

I pazienti che hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide tendono ad avere più reazioni a livello del sito di iniezione (per esempio: arrossamento della cute e prurito), ma, d'altro canto, manifestano eventi avversi di incidenza e tipologia simili ai pazienti che non hanno sviluppato anticorpi anti-exenatide.

Per i pazienti trattati con Bydureon, l'incidenza di reazioni potenzialmente immunogeniche a livello del sito di iniezione (più comunemente prurito con o senza eritema) nel corso dello studio a 30 settimane e dei due studi a 26 settimane, è stata del 9%. Queste reazioni sono state osservate meno comunemente nei pazienti con negatività anticorpale (4%) rispetto ai pazienti con positività anticorpale (13%), con un'incidenza maggiore in quelli con un maggiore titolo di anticorpi.

L'esame di campioni anticorpo-positivi non ha evidenziato alcuna significativa reattività crociata con peptidi endogeni simili (glucagone o GLP-1).

Rapida diminuzione del peso corporeo
In uno studio clinico a 30 settimane, circa il 3% dei pazienti (n=4/148) trattati con Bydureon ha manifestato almeno un periodo di tempo di rapida diminuzione del peso corporeo (la diminuzione del peso corporeo rilevata tra 2 visite di controllo consecutive nello studio è stata maggiore di 1,5 kg/settimana).

Aumento della frequenza cardiaca
Un incremento medio della frequenza cardiaca (FC) di 2,6 battiti al minuto (bpm) rispetto al basale (74 bpm) è stato osservato in studi clinici aggregati di Bydureon. Il quindici percento dei pazienti trattati con Bydureon ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm; approssimativamente dal 5% al 10% di soggetti all'interno degli altri gruppi di trattamento ha avuto incrementi medi della FC ≥10 bpm.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette
La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Gli effetti del sovradosaggio con exenatide (sulla base degli studi clinici con exenatide due volte al giorno) includono nausea grave, vomito grave e rapida riduzione della glicemia. In caso di sovradosaggio, deve essere iniziato un appropriato trattamento di supporto a seconda dei segni clinici e dei sintomi manifestati dal paziente.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Medicinali usati nel diabete, altri ipoglicemizzanti, escluse le insuline. Codice ATC: A10BX04.

Meccanismo d'azione
Exenatide è un agonista del recettore del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) che mostra numerose azioni antiiperglicemiche del glucagon-like-peptide-1 (GLP-1). La sequenza degli aminoacidi di exenatide si sovrappone in parte a quella del GLP-1 umano. Exenatide ha mostrato *in vitro* di legarsi al recettore del GLP-1 umano e di attivarlo con un meccanismo di azione mediato dall'AMP ciclico e/o da altre vie di segnalazione intracellulare.

Exenatide aumenta la secrezione di insulina dalle cellule beta del pancreas con una modalità glucosio dipendente. Man mano che la glicemia diminuisce, la secrezione di insulina rallenta. Quando exenatide è stato usato in associazione con metformina e/o tiazolidindione, non è stato osservato nessun aumento dell'incidenza di ipoglicemia rispetto al placebo in associazione con metformina e/o tiazolidindione, ciò può essere dovuto a questo meccanismo insulinotropico glucosio-dipendente (vedere paragrafo 4.4).

Exenatide sopprime la secrezione di glucagone che è noto essere inappropriatamente elevata nei pazienti con diabete di tipo 2. Concentrazioni più basse di glucagone determinano una riduzione dell'output epatico di glucosio. Tuttavia, exenatide non altera la normale risposta del glucagone e le altre risposte ormonali all'ipoglicemia.

Exenatide rallenta lo svuotamento gastrico e di conseguenza riduce la velocità con cui il glucosio introdotto con il pasto compare in circolo.

E' stato dimostrato che la somministrazione di exenatide riduce l'assunzione di cibo a seguito di una riduzione dell'appetito e di un aumento del senso di sazietà.

Effetti farmacodinamici
Exenatide migliora il controllo glicemico attraverso gli effetti prolungati sulla riduzione della glicemia a digiuno e post-prandiale nei pazienti con diabete di tipo 2. A differenza del GLP-1 endogeno, Bydureon ha un profilo farmacocinetico e farmacodinamico negli uomini adeguato ad una somministrazione una volta a settimana.

Uno studio farmacodinamico con exenatide ha dimostrato nei pazienti con diabete di tipo 2 (n=13) un ripristino della prima fase della secrezione dell'insulina e un miglioramento della seconda fase della secrezione dell'insulina in risposta alla somministrazione di un bolo intravenoso di glucosio.

Efficacia e sicurezza clinica
I risultati degli studi clinici a lungo termine di Bydureon sono di seguito presentati; questi studi hanno coinvolto 1628 soggetti (804 trattati con Bydureon), 54% uomini e 46% donne, 281 soggetti (141 trattati con Bydureon) avevano un'età ≥65 anni.

Controllo glicemico
In due studi Bydureon 2 mg una volta a settimana è stato confrontato con exenatide due volte al giorno 5 mcg per 4 settimane seguito da exenatide due volte al giorno 10 mcg. Uno studio è durato 24 settimane (n=252) e l'altro studio è durato 30 settimane (n=295) ed è stato seguito da una fase di estensione in aperto dove tutti i pazienti sono stati trattati con Bydureon 2 mg una volta a settimana per altre 22 settimane (n=243). In ambedue gli studi le riduzioni dell'HbA_{1c} sono state evidenti in entrambi i gruppi di trattamento già alla prima misurazione dell'HbA_{1c} (dopo 4 o 6 settimane) dopo l'inizio del trattamento.

Bydureon ha determinato una riduzione statisticamente significativa dell'HbA_{1c} rispetto ai pazienti che hanno ricevuto exenatide due volte al giorno (Tabella 3).

Un effetto clinicamente rilevante sull'HbA_{1c} è stato osservato sia nei pazienti trattati con Bydureon che in quelli trattati con exenatide due volte al giorno, in entrambi gli studi, indipendentemente dalla terapia antidiabetica di base.

Un numero maggiore di pazienti trattati con Bydureon rispetto ai pazienti trattati con exenatide due volte al giorno ha ottenuto una riduzione dell'HbA_{1c} ≤7% o <7%, in maniera statisticamente e clinicamente significativa, in entrambi gli studi (rispettivamente, p <0,05 e p ≤0,0001).

Sia i pazienti trattati con Bydureon che quelli trattati con exenatide due volte al giorno hanno ottenuto una riduzione del peso corporeo rispetto al valore basale, sebbene le differenze tra i due bracci di trattamento non siano state significative.

Ulteriori riduzioni dell'HbA_{1c} e una riduzione del peso mantenuta nel tempo sono state osservate per almeno 52 settimane nei pazienti che hanno completato sia lo studio controllato a 30 settimane sia lo studio di estensione non controllato. I pazienti valutabili che sono passati da exenatide due volte al giorno a Bydureon (n=121) hanno ottenuto lo stesso miglioramento dell'HbA_{1c} pari a -2,0%, alla fine delle 22 settimane di estensione rispetto al valore basale iniziale, così come i pazienti trattati con Bydureon per 52 settimane.

Tabella 3: Risultati di due studi di Bydureon *versus* exenatide due volte al giorno in associazione solo a dieta ed esercizio fisico, a metformina e/o sulfonilurea e a metformina e/o tiazolidindione (campione di pazienti "intent to treat")

Studio a 24 settimane	**Bydureon 2 mg**	**Exenatide 10 mcg due volte al giorno**
N	129	123
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,5	8,4
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)**	-0,9 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,67 (-0,94; -0,39)**	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} <7%	58	30
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,4 (±0,2)	-0,3 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	97	94
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,4)	-1,4 (±0,4)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,95 (-1,91; 0,01)	
Studio a 30 settimane		

N	148	147
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,9 (±0,1)*	-1,5 (±0,1)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,33 (-0,54; -0,12)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	73	57
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,3 (±0,2)	-1,4 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	102	102
Variazione dal basale (±ES)	-3,7 (±0,5)	-3,6 (±0,5)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,08 (-1,29; 1,12)	

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, * p <0,05, **p <0,0001

E’ stato condotto uno studio di 26 settimane in cui Bydureon 2 mg è stato confrontato con insulina glargine una volta al giorno. Bydureon ha dimostrato una maggiore variazione dell’HbA_{1c} rispetto all’insulina glargine. Rispetto al trattamento con insulina glargine, il trattamento con Bydureon ha significativamente ridotto il peso corporeo medio ed è stato associato con un minor numero di eventi di ipoglicemia (Tabella 4).

Tabella 4: Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon *versus* insulina glargine in associazione a metformina da sola o metformina e sulfonilurea (campione di pazienti “intent to treat”)

	Bydureon 2 mg	**Insulina Glargine**[1]
N	233	223
HbA_{1c} media (%)		
Basale	8,3	8,3
Variazione dal basale (±ES)	-1,5 (±0,1)*	-1,3 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-0,16 (-0,29; -0,03)*	
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	54
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-2,1 (±0,2)	-2,8 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)		
Basale	91	91
Variazione dal basale (±ES)	-2,6 (±0,2)	+1,4 (±0,2)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%)	-4,05 (-4,57; -3,52)*	

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, *p <0,05

[1] L’insulina glargine è stata dosata al target della concentrazione di glucosio pari a 4,0-5,5 mmol/l (72-100 mg/dl). La dose media di insulina glargine all’inizio del trattamento è stata pari a 10,1 UI/die con aumenti fino a 31,1 UI/die per i pazienti trattati con insulina glargine.

I risultati alla settimana 156 erano compatibili con quelli precedentemente riportati nel report ad interim alla settimana 26. Il trattamento con Bydureon migliorava persistentemente e significativamente il controllo glicemico e il controllo del peso, rispetto al trattamento con insulina glargine. I risultati relativi alla sicurezza dopo 156 settimane erano compatibili con quelli riportati a 26 settimane.

In uno studio a 26 settimane in doppio cieco Bydureon è stato confrontato alle massime dosi giornaliere di sitagliptin e pioglitazone in soggetti che stavano assumendo anche metformina. Tutti i gruppi di trattamento hanno avuto una riduzione significativa dell’HbA_{1c} rispetto al valore basale. Bydureon ha dimostrato una superiorità in termini di variazione dell’HbA_{1c} dal valore basale rispetto sia a sitagliptin che a pioglitazone.

Bydureon ha dimostrato una riduzione del peso corporeo significativamente maggiore rispetto a sitagliptin. I pazienti trattati con pioglitazone hanno avuto un aumento del peso corporeo (Tabella 5).

Tabella 5: Risultati di uno studio a 26 settimane di Bydureon *versus* sitagliptin e *versus* pioglitazone in associazione a metformina (campione di pazienti "intent to treat")

	Bydureon 2 mg	**Sitagliptin 100 mg**	**Pioglitazone 45 mg**
N	160	166	165
HbA_{1c} media (%)			
Basale	8,6	8,5	8,5
Variazione dal basale (±ES)	-1,6 (±0,1)*	-0,9(±0,1)*	-1,2 (±0,1)*
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* sitagliptin	-0,63 (-0,89; -0,37)**		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* pioglitazone	-0,32 (-0,57; -0,06)*		
Pazienti (%) che hanno ottenuto un HbA_{1c} ≤7%	62	36	49
Variazione della glicemia a digiuno (mmol/l) (±ES)	-1,8 (±0,2)	-0,9 (±0,2)	-1,5 (±0,2)
Peso corporeo medio (kg)			
Basale	89	87	88
Variazione dal basale (±ES)	-2,3 (±0,3)	-0,8 (±0,3)	+2,8 (±0,3)
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* sitagliptin	-1,54 (-2,35; -0,72)*		
Differenza media della variazione dal basale tra i trattamenti (IC del 95%) *versus* pioglitazione	-5,10 (-5,91; -4,28)**		

ES = errore standard, IC = intervallo di confidenza, *p <0,05, **p <0,0001

Peso corporeo
Una riduzione del peso corporeo rispetto al basale è stata osservata in tutti gli studi con Bydureon. Questa riduzione del peso corporeo è stata osservata nei pazienti trattati con Bydureon indipendentemente dal fatto che si sia verificata la nausea sebbene la riduzione sia stata maggiore nel gruppo con la nausea (riduzione media da -2,9 kg a -5,2 kg in presenza di nausea rispetto ad una riduzione media da -2,2 kg a -2,9 kg con assenza di nausea).

La proporzione di pazienti che ha avuto sia una riduzione del peso corporeo che dell'HbA_{1c} varia dal 70 al 79% (la proporzione di pazienti che ha avuto una riduzione dell'HbA_{1c} varia dall'88% al 96%).

Glicemia plasmatica/sierica
Il trattamento con Bydureon ha determinato riduzioni significative della glicemia plasmatica/sierica a digiuno, queste riduzioni sono state osservate già dopo 4 settimane. Ulteriori riduzioni sono state osservate nelle concentrazioni postprandiali. Il miglioramento della glicemia plasmatica/sierica a digiuno è stato mantenuto per 52 settimane.

Funzione beta-cellulare
Gli studi clinici con Bydureon hanno indicato un miglioramento della funzione beta-cellulare, usando metodi di misurazione come "l'homeostasis model assessment" (HOMA-B). La durata dell'effetto sulla funzione beta-cellulare è stata mantenuta per 52 settimane.

Pressione del sangue
Negli studi con Bydureon è stata osservata una riduzione della pressione arteriosa sistolica (da 2,9 mmHg a 4,7 mmHg). In uno studio di confronto con exenatide due volte al giorno a 30 settimane sia Bydureon che exenatide due volte al giorno hanno ridotto in maniera significativa la pressione del sangue sistolica dal valore basale (4,7±1,1 mmHg e 3,4±1,1 mmHg rispettivamente) e la differenza tra i trattamenti non è stata significativa. Il miglioramento della pressione sanguigna è stato mantenuto per 52 settimane.

Lipidi a digiuno
Bydureon non ha mostrato effetti avversi sui parametri dei lipidi.

Popolazione pediatrica
L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Bydureon in uno o più sottogruppi della popolazione in età pediatrica con diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso in età pediatrica).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le caratteristiche di assorbimento di exenatide riflettono le caratteristiche del rilascio prolungato proprie della formulazione di Bydureon. Una volta assorbito in circolo, exenatide viene distribuito ed eliminato secondo le proprietà farmacocinetiche sistemiche conosciute (come descritte in questo paragrafo).

Assorbimento
Dopo la somministrazione settimanale di Bydureon 2 mg, le concentrazioni medie di exenatide hanno superato le concentrazioni minime efficaci (~50 pg/ml) in 2 settimane con un aumento graduale della concentrazione plasmatica media di exenatide in 6-7 settimane. Successivamente sono state mantenute delle concentrazioni di exenatide di circa 300 pg/ml indicando che è stato raggiunto lo steady-state. Le concentrazioni di exenatide allo steady-state sono mantenute nell'intervallo di tempo di una settimana tra i dosaggi con minima fluttuazione (di picchi e depressioni) da questa concentrazione terapeutica media.

Distribuzione
Il volume apparente medio di distribuzione di exenatide dopo somministrazione sottocutanea di una singola dose di exenatide è 28 l.

Biotrasformazione ed eliminazione
Studi non-clinici hanno mostrato che exenatide è eliminato principalmente per filtrazione glomerulare con successiva degradazione proteolitica. La clearance apparente media di exenatide è 9 l/h. Queste caratteristiche farmacocinetiche di exenatide sono indipendenti dalla dose. Circa 10 settimane dopo la sospensione della terapia con Bydureon, le concentrazioni plasmatiche di exenatide sono scese sotto le concentrazioni minime rilevabili.

Popolazioni particolari
Pazienti con compromissione renale
L'analisi farmacocinetica della popolazione dei pazienti con compromissione renale che hanno ricevuto 2 mg di Bydureon indica che ci può essere un aumento dell'esposizione sistemica di circa il 74% e il 23% (previsione mediana in ciascun gruppo), rispettivamente nei pazienti con compromissione renale moderata (N=10) e lieve (N=56) rispetto ai pazienti con funzione renale normale (N=84).

Pazienti con compromissione epatica
Nei pazienti con compromissione epatica non sono stati condotti studi di farmacocinetica. Exenatide è eliminato principalmente per via renale; pertanto, non è atteso che una disfunzione epatica alteri le concentrazioni plasmatiche di exenatide.

Sesso, razza e peso corporeo
Sesso, razza e peso corporeo non hanno un'influenza clinicamente rilevante sulle proprietà farmacocinetiche di exenatide.

Pazienti anziani
I dati nei pazienti anziani sono limitati, ma non suggeriscono alcuna variazione marcata nell'esposizione ad exenatide con l'aumento dell'età fino a circa 75 anni.

In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno in pazienti con diabete di tipo 2, la somministrazione di exenatide (10 mcg) ha determinato un aumento medio dell'AUC di exenatide del 36% in 15 soggetti anziani di età compresa tra 75 e 85 anni rispetto a 15 soggetti di età tra 45 e 65 anni probabilmente in relazione alla ridotta funzionalità renale nel gruppo di età maggiore (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica
In uno studio di farmacocinetica con exenatide due volte al giorno su 13 pazienti con diabete di tipo 2 di età compresa tra i 12 e 16 anni, la somministrazione di exenatide (5 mcg) in dose singola ha determinato valori leggermente inferiori dell'AUC media (16% inferiore) e della C_{max} (25% inferiore) rispetto a quelli osservati in pazienti adulti. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica con Bydureon nella popolazione pediatrica.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità condotti con exenatide due volte al giorno o Bydureon.

In uno studio di cancerogenicità di 104 settimane con Bydureon è stato osservato un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di tumori a cellule C tiroidee (adenoma e/o carcinoma) nei ratti a tutte le dosi (da 1,4 a 26 volte l'esposizione clinica nell'uomo con Bydureon). Non è attualmente nota la rilevanza di questi risultati per l'uomo.

Gli studi su animali con exenatide non hanno indicato effetti dannosi diretti sulla fertilità; alte dosi di exenatide hanno causato effetti sullo scheletro e ridotto lo sviluppo fetale e neonatale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo la ricostituzione
La sospensione deve essere iniettata immediatamente dopo avere miscelato la polvere e il solvente.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).
Non congelare.
Prima dell'uso, le penne possono essere tenute fino a 4 settimane a una temperatura inferiore a 30 °C. Dopo questo periodo Bydureon deve essere usato o gettato via.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la miscelazione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Ogni penna a doppia camera contiene exenatide in polvere e solvente in una cartuccia di vetro di Tipo 1 sigillata a un'estremità con un disco di gomma clorobutilica e una ghiera di alluminio e all'altra estremità con un pistone di gomma clorobutilica. Le due camere sono separate da un secondo pistone di gomma clorobutilica. Per ogni penna è fornito un ago. Ogni confezione contiene anche un ago di riserva. Usare soltanto gli aghi forniti con la penna.

Confezione da 4 penne preriempite monodose e una confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Penna preriempita monouso.

La polvere contenuta in una camera deve essere miscelata con il solvente nell'altra camera della penna preriempita. Il solvente deve essere ispezionato visivamente prima dell'uso. Il solvente deve essere usato solo se è limpido e privo di particelle. Dopo la ricostituzione, la miscela deve essere usata solo se appare da bianca a bianca sporca e torbida. Per ulteriori informazioni sulla sospensione e sulla somministrazione, vedere il foglio illustrativo e le "Istruzioni per l'utilizzatore".

Usare soltanto gli aghi su misura forniti con la penna.

Bydureon deve essere iniettato per via sottocutanea immediatamente dopo la miscelazione della polvere con il solvente.

Bydureon non deve essere usato se è stato congelato.

Il paziente deve essere istruito a gettare via la penna in modo sicuro, con l'ago ancora inserito, dopo ogni iniezione.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/003-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

17 Giugno 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L’USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Regno Unito

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:
- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezze (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III

ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO della confezione da 4 kit monodose

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 ml di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Seguire le Istruzioni per l’utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO della confezione da 3 x (4 kit monodose) – senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Parte di una confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.
Ogni astuccio contiene 4 kit monodose:
1 kit monodose contiene:
1 flaconcino con 2 mg di exenatide
1 siringa preriempita con 0,65 ml di solvente
1 connettore del flaconcino
2 aghi per iniezione

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno della confezione multipla da 3 x (4 kit monodose) – con blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla di 3 x (4 kit monodose). Non vendere separatamente.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Seguire le Istruzioni per l’utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la sospensione della polvere nel solvente.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bydureon 2 mg polvere per preparazione iniettabile.
exenatide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

AstraZeneca AB

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA SOLVENTE

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Solvente per Bydureon

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,65 ml

6. ALTRO

AstraZeneca AB

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

ASTUCCIO (confezione da 4 penne preriempite monodose)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita.
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
4 penne preriempite monodose
1 ago per iniezione di riserva

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per prepare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE

FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso, le penne preriempite possono essere tenute fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/003

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ASTUCCIO INTERNO 3 x (4 penne preriempite monodose) – senza blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
4 penne preriempite monodose. Parte di una confezione multipla. Non vendere separatamente.
1 ago per iniezione di riserva

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell’uso.
Seguire le Istruzioni per l’utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell'uso, le penne preriempite possono essere tenute fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

Astuccio esterno confezione multipla da 3 x (4 penne preriempite monodose) – con blue-box

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
exenatide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide. Dopo la sospensione, la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti:
Polvere
poly (D,L-lactide-co-glicolide)
saccarosio

Solvente
croscaramellosa sodica
sodio cloruro
polisorbato 20
fosfato sodico diidrogeno monoidrato
fosfato disodico eptaidrato
acqua per preparazioni iniettabili
idrossido di sodio

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.
Confezione multipla: 12 (3 confezioni x 4) penne preriempite monodose

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Seguire le Istruzioni per l'utilizzatore per preparare e iniettare la dose.
Uso sottocutaneo.
Solo monouso.
Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione.
Da usare una volta a settimana.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

EXP

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Prima dell’uso, le penne preriempite possono essere tenute fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

12. NUMERO(I) DELL’AUTORIZZAZIONE ALL’IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/11/696/004

13. NUMERO DI LOTTO

Lot

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L’USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

bydureon

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI

ETICHETTA PENNA PRERIEMPITA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per preparazione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
exenatide
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

2 mg

6. ALTRO

AstraZeneca AB

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato
exenatide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Bydureon e a cosa serve

Bydureon contiene il princio attivo exenatide. E' un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

Bydureon è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfoniluree e tiazolidindioni. Il medico le sta prescrivendo Bydureon come farmaco aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il diabete deriva dal fatto che l'organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. Il medicinale contenuto in Bydureon aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon

Non usi Bydureon:
- Se è allergico all'exenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico prima di usare Bydureon:
- Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfonilurea, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Bydureon non deve essere usato se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica.
- Bydureon deve essere iniettato nella cute e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.

- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione, l'uso di Bydureon non è raccomandato. Il medicinale contenuto in Bydureon rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- Informi il medico se in passato ha avuto una infiammazione del pancreas (pancreatite) (vedere il paragrafo 4).
- Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.
- L'esperienza con Bydureon in pazienti con problemi ai reni è limitata. L'uso di Bydureon non è raccomandato se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi.

Bambini e adolescenti
Non c'è esperienza con Bydureon nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni e, pertanto, l'uso di Bydureon non è raccomandato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Bydureon
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale incluso warfarin e quei medicinali senza prescrizione medica.

L'uso di Bydureon con insuline ed altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 che agiscono come Bydureon (per esempio: liraglutide e BYETTA [exenatide due volte al giorno]) non è raccomandato.

Gravidanza e allattamento
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive durante il trattamento con Bydureon. Non è noto se Bydureon possa avere effetti dannosi sul feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale, , dato che Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza e almeno nei 3 mesi precedenti una gravidanza.

Non è noto se il medicinale contenuto in Bydureon passi nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se usa Bydureon in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Bydureon
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Bydureon

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere del centro antidiabetico.

Bydureon deve essere iniettato una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Bydureon viene iniettato sotto la cute (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte posteriore alta delle braccia.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfonilurea.

Per iniettare Bydureon segua le Istruzioni per l'utilizzatore che trova nella confezione.
Il personale sanitario deve insegnarle come iniettare Bydureon prima di usarlo per la prima volta.

Prima di iniziare, controlli che il liquido nella siringa sia limpido e privo di particelle. Dopo la miscelazione, usi la sospensione solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Se vede delle particelle di polvere sulle pareti o sul fondo del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene. Agiti di nuovo il flaconcino in maniera decisa fino a quando il medicinale è miscelato bene.

Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione della polvere e del solvente.

Usi un ago nuovo per ogni iniezione e lo getti via dopo ogni uso.

Se usa più Bydureon di quanto deve
Se usa più Bydureon di quanto deve, potrebbe avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di Bydureon può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4).

Se dimentica di usare Bydureon
Lei può scegliere il giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di Bydureon. Se si dimentica una dose, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva può tornare al suo giorno scelto per le iniezioni, tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore. Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione. Non faccia due iniezioni nello stesso giorno.

Se non è sicuro di aver preso l'intera dose di Bydureon
Se non è sicuro di aver preso tutta la dose, non inietti un'altra dose di Bydureon, ma la prenda la settimana successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Bydureon
Se pensa di dovere interrompere il trattamento con Bydureon, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con Bydureon, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate (frequenza non nota).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati con frequenza non nota nei pazienti trattati con Bydureon. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare il rischio di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando Bydureon sia che non lo stia usando.

- SMETTA di prendere Bydureon e contatti il medico immediatamente se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere il pancreas infiammato (pancreatite).

Effetti indesiderati di Bydeuron molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- nausea (la nausea è il più comune effetto indesiderato all'inizio del trattamento con Bydureon, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- vomito
- diarrea o costipazione
- reazioni a livello del sito di iniezione

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire un piccolo rigonfiamento sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.
- ipoglicemia

Quando Bydureon è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfonilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando Bydureon, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfonilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico dovrebbe dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati di Bydureon comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- capogiri
- mal di testa
- stanchezza (affaticamento)
- sonnolenza
- dolore a livello dello stomaco
- gonfiore
- indigestione
- eruttazione
- flatulenza (gas intestinale)
- bruciori di stomaco
- riduzione dell'appetito.

Bydureon può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.

Effetti indesiderati di Bydureon non comuni o con frequenza non nota (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- angioedema (gonfiore della faccia e della gola)
- riduzione della funzione renale
- ipersensibilità (arrossamenti, prurito, rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)
- ostruzione intestinale (blocco dell'intestino)

- Reazioni al sito di iniezione. Reazioni cutanee al sito di iniezione sono state riportate dopo iniezione di exenatide. Queste includono: cavità gonfia e contenente pus (ascesso), zona di pelle rossa calda e tenera (cellulite).

Inoltre, alcuni **altri effetti indesiderati** sono stati osservati nei pazienti che usano Bydureon o un medicinale che ha lo stesso principio attivo di Bydureon:

Comuni:
- sudorazione

Non comuni:
- strano sapore in bocca

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):
- disidratazione, talvolta con una riduzione della funzione renale
- perdita di capelli
- variazioni del INR (misura del tempo di sanguinamento) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bydureon

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C – 8°C). Non congelare.
Prima dell'uso, il kit può essere tenuto fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30°C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Getti via il kit di Bydureon se è stato congelato.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bydureon
- Il principio attivo è exenatide. Ogni flaconcino contiene 2 mg di exenatide.
- Gli altri componenti sono:
- Nella polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) e saccarosio.
- Nel solvente: croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico monobasico monoidrato, fosfato sodico dibasico eptaidrato e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Bydureon e contenuto della confezione

Polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato.

La polvere è bianca o bianca sporca e il solvente è una soluzione limpida, di colore variabile da giallo chiaro a marrone chiaro.

Ogni kit monodose di Bydureon contiene un flaconcino con 2 mg di exenatide polvere, una siringa preriempita contenente 0,65 ml di solvente, un connettore del flaconcino e due aghi per iniezione. Un ago è di riserva.

E' disponibile in confezioni da 4 kit monodose e da 3 x 4 kit monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Regno Unito

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita
exenatide

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.
- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Bydureon e a cosa serve

Bydureon contiene il princio attivo exenatide. E' un medicinale iniettabile usato per migliorare il controllo dei livelli di zucchero nel sangue (glicemia) negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

Bydureon è usato insieme ai seguenti farmaci per il diabete: metformina, sulfoniluree e tiazolidindioni. Il medico le sta prescrivendo Bydureon come farmaco aggiuntivo per controllare i livelli di zucchero nel sangue. Continui a seguire il suo programma dietetico e di esercizio fisico.

Il diabete deriva dal fatto che l'organismo non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di zucchero nel sangue o non riesce ad usare l'insulina in modo appropriato. Il medicinale contenuto in Bydureon aiuta l'organismo ad aumentare la produzione di insulina quando il livello di zucchero nel sangue è alto.

2. Cosa deve sapere prima di usare Bydureon

Non usi Bydureon:
- Se è allergico all' exenatide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale elencati al paragrafo 6.

Avvertenze e precauzioni
Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico prima di usare Bydureon:
- Quando Bydureon viene usato in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente. Qualora non sappia se uno degli altri farmaci che sta usando contiene una sulfonilurea, chieda al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
- Bydureon non deve essere usato se ha un diabete di tipo 1 o chetoacidosi diabetica.

- Bydureon deve essere iniettato nella cute e non deve essere iniettato in una vena o in un muscolo.
- Se ha un grave problema di svuotamento gastrico (inclusa la gastroparesi) o di digestione, l'uso di Bydureon non è raccomandato. Il medicinale contenuto in Bydureon rallenta lo svuotamento dello stomaco per cui il cibo passa più lentamente attraverso lo stomaco.
- Informi il medico se in passato ha avuto una infiammazione del pancreas (pancreatite) (vedere il paragrafo 4).
- Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.
- L'esperienza con Bydureon in pazienti con problemi ai reni è limitata. L'uso di Bydureon non è raccomandato se lei ha una grave malattia ai reni o se è in dialisi.

Bambini e adolescenti
Non c'è esperienza con Bydureon nei bambini e negli adolescenti sotto i 18 anni e, pertanto, l'uso di Bydureon non è raccomandato in questo gruppo di età.

Altri medicinali e Bydureon
Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale incluso warfarin e quei medicinali senza prescrizione medica.

L'uso di Bydureon con insuline ed altri medicinali che sono usati per trattare il diabete di tipo 2 che agiscono come Bydureon (per esempio: liraglutide e BYETTA [exenatide due volte al giorno]) non è raccomandato.

Gravidanza e allattamento
Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive durante il trattamento con Bydureon. Non è noto se Bydureon possa avere effetti dannosi sul feto. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale, dato che Bydureon non deve essere usato durante la gravidanza e almeno nei 3 mesi precedenti una gravidanza.

Non è noto se il medicinale contenuto in Bydureon passi nel latte materno. Bydureon non deve essere usato durante l'allattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari
Se usa Bydureon in associazione ad una sulfonilurea, può verificarsi una riduzione dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia). L'ipoglicemia può ridurre la capacità di concentrazione. Tenga presente questa possibilità in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio lei stesso e gli altri (per esempio guidare un veicolo o utilizzare macchinari).

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Bydureon
Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

3. Come usare Bydureon

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico, del farmacista o dell'infermiere del centro antidiabetico. Se ha dubbi, consulti il medico, il farmacista o l'infermiere del centro antidiabetico.

Bydureon deve essere iniettato una volta a settimana, in qualsiasi momento del giorno, indipendentemente dai pasti.

Bydureon viene iniettato sotto la cute (iniezione sottocutanea) dello stomaco (addome), della parte alta della gamba (coscia) o della parte posteriore alta delle braccia.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Controlli i suoi livelli di glucosio nel sangue regolarmente, ciò è particolarmente importante se sta assumendo anche una sulfonilurea.

Per iniettare Bydureon segua le Istruzioni per l'utilizzatore che trova nella confezione
Viene raccomandato al personale sanitario di insegnarle come iniettare Bydureon prima di usarlo per la prima volta. Segua attentamente le "Istruzioni per l'utilizzatore" presenti nella confezione.

Prima di iniziare, controlli che il liquido nella penna sia limpido e privo di particelle. Dopo la miscelazione del liquido con la polvere, usi la sospensione solo se la miscela appare da bianca a bianca sporca e torbida. Se vede delle particelle di polvere sulle pareti della penna, il medicinale NON è miscelato bene. Pichietti in maniera decisa fino a quando il medicinale è miscelato bene.

Bydureon deve essere iniettato immediatamente dopo la miscelazione della polvere e del solvente.

Usi una penna nuova per ogni iniezione e la getti via dopo ogni uso.

Se usa più Bydureon di quanto deve
Se usa più Bydureon di quanto deve potrebbe avere bisogno di un trattamento medico. Una dose troppo alta di Bydureon può causare nausea, vomito, capogiri o sintomi dovuti al basso livello di zucchero nel sangue (vedere paragrafo 4).

Se dimentica di usare Bydureon
Lei può scegliere un giorno in cui pianifica di fare sempre l'iniezione di Bydureon. Se si dimentica una dose, deve essere somministrata non appena possibile. Per l'iniezione successiva può tornare al suo giorno scelto per le iniezioni, tuttavia, deve essere fatta una sola iniezione nell'arco delle 24 ore. Può anche cambiare il giorno che aveva scelto per fare l'iniezione. Non faccia due iniezioni nello stesso giorno.

Se non è sicuro di aver preso l'intera dose di Bydureon
Se non è sicuro di aver preso tutta la dose, non inietti un'altra dose di Bydureon, ma prenda la settimana successiva come previsto.

Se interrompe il trattamento con Bydureon
Se pensa di dovere interrompere il trattamento con Bydureon, prima consulti il medico. Se interrompe il trattamento con Bydureon, questo può alterare i suoi livelli di zucchero nel sangue.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni allergiche gravi (anafilassi) sono state riportate (frequenza non nota: non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Deve immediatamente contattare il medico se manifesta sintomi come:
- Gonfiore del volto, della lingua o della gola
- Difficoltà a deglutire
- Prurito (orticaria) e difficoltà respiratorie

Casi di infiammazione al pancreas (pancreatite) sono stati riportati con frequenza non nota nei pazienti trattati con Bydureon. La pancreatite può essere una condizione grave, potenzialmente mortale.

- Informi il medico se ha avuto una pancreatite, calcoli biliari, alcolismo o livelli molto alti di trigliceridi. Queste condizioni possono aumentare il rischio di sviluppare per la prima volta o di avere di nuovo una pancreatite, sia che stia usando Bydureon sia che non lo stia usando.

- SMETTA di prendere Bydureon e contatti il medico immediatamente se ha un dolore **forte e persistente** allo stomaco, con o senza vomito, perché potrebbe avere il pancreas infiammato (pancreatite).

Effetti indesiderati di Bydureon molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10):
- nausea (la nausea è il più comune effetto indesiderato all'inizio del trattamento con Bydureon, ma diminuisce nel tempo nella maggior parte dei pazienti)
- vomito
- diarrea o costipazione
- reazioni a livello del sito di iniezione

Se ha una reazione a livello del sito di iniezione (arrossamento, eruzione cutanea o prurito) può chiedere al medico qualcosa per alleviare i segni e i sintomi. Dopo l'iniezione, potrebbe vedere o avvertire un piccolo rigonfiamento sotto la pelle che dovrebbe andare via dopo 4-8 settimane. Non dovrebbe aver bisogno di interrompere il trattamento.

- ipoglicemia

Quando Bydureon è usato insieme ad un farmaco che contiene una **sulfonilurea**, possono verificarsi episodi di riduzione dei livelli di glicemia (ipoglicemia, generalmente da lieve a moderata). Mentre sta usando Bydureon, può essere necessaria una diminuzione della dose della sulfonilurea. I segni e sintomi dovuti ad un basso livello di zucchero nel sangue possono includere mal di testa, sonnolenza, debolezza, capogiri, confusione, irritabilità, sensazione di fame, battito cardiaco accelerato, sudorazione e nervosismo. Il medico dovrebbe dirle come trattare una situazione di ipoglicemia.

Effetti indesiderati di Bydureon comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10):
- capogiri
- mal di testa
- stanchezza (affaticamento)
- sonnolenza
- dolore a livello dello stomaco
- gonfiore
- indigestione
- eruttazione
- flatulenza (gas intestinale)
- bruciori di stomaco
- riduzione dell'appetito.

Bydureon può ridurre l'appetito, la quantità di cibo che mangia e il peso corporeo.
Se perde peso troppo velocemente (più di 1,5 kg per settimana) informi il medico perché questo può essere dannoso.

Effetti indesiderati di Bydureon non comuni o con frequenza non nota (possono interessare fino a 1 persona su 100):
- angioedema (gonfiore della faccia e della gola)
- riduzione della funzione renale
- ipersensibilità (arrossamenti, prurito, rapido gonfiore dei tessuti del collo, della faccia, della bocca o della gola)

- ostruzione intestinale (blocco dell'intestino)
- Reazioni al sito di iniezione. Reazioni cutanee al sito di iniezione sono state riportate dopo iniezione di exenatide. Queste includono: cavità gonfia e contenente pus (ascesso), zona di pelle rossa calda e tenera (cellulite).

Inoltre, alcuni **altri effetti indesiderati** sono stati osservati nei pazienti che usano Bydureon o un medicinale che ha lo stesso principio attivo di Bydureon:

Comuni:
- sudorazione

Non comuni:
- strano sapore in bocca

Rari (possono interessare fino a 1 persona su 1.000):
- disidratazione, talvolta con una riduzione della funzione renale
- perdita di capelli
- variazioni del INR (misura del tempo di sanguinamento) sono state riportate quando è stato usato insieme a warfarin.

Segnalazione degli effetti indesiderati
Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati, lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Bydureon

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione dopo EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
Prima dell'uso, la penna può essere tenuta fino a 4 settimane ad una temperatura inferiore a 30 °C.
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.
Getti via la penna di Bydureon se è stata congelata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Bydureon:
- Il principio attivo è exenatide. Ogni penna preriempita contiene 2 mg di exenatide.Dopo ricostituzione la dose rilasciata è di 2 mg/0,65 ml.
- Gli altri componenti sono:
- Nella polvere: poly (D,L-lactide-co-glicolide) e saccarosio.
- Nel solvente: croscaramellosa sodica, sodio cloruro, polisorbato 20, fosfato sodico monobasico monoidrato, fosfato sodico dibasico eptaidrato, acqua per preparazioni iniettabili e idrossido di sodio (per l'aggiustamento del pH).

Descrizione dell'aspetto di Bydureon e contenuto della confezione

Questo medicinale è diponibile come polvere e solvente (liquido) per sospensione iniettabile in una penna preriempita. La polvere (2 mg) contenuta in una camera è bianca o bianca sporca e il solvente (0,65 ml) presente nell'altra camera è una soluzione limpida, di colore variabile da giallo chiaro a marrone chiaro. Ogni penna preriempita monodose è fornita di un ago. Ogni confezione contiene anche un ago di riserva.

Bydureon è disponibile in una confezione di 4 penne preriempite monodose e in confezione multipla contenente 12 (3 confezioni da 4) penne preriempite monodose. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

Produttore
AstraZeneca UK Limited
Silk Road Business Park,
Macclesfield, Cheshire, SK10 2NA
Regno Unito

Swords Laboratories T/A Lawrence Laboratories
Unit 12 Distribution Centre, Shannon Industrial Estate, Shannon, Co. Clare
Irlanda

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

България
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 (2) 44 55 000

Česká republika
AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark
AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 2 106871500

Lietuva
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg
AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland
AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España
AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska
AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland
AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska
AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 874 35 00

Portugal
AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika
AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom
AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazione
Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: http://www.ema.europa.eu

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE

Guida dettagliata fase per fase

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato

Se ha delle domande sull'uso di Bydureon

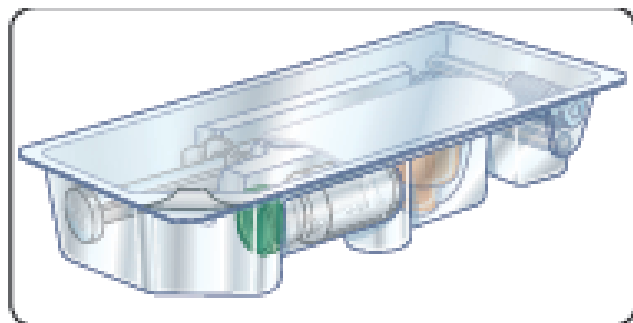
- Veda al paragrafo **Domande Frequenti**

Consigli utili

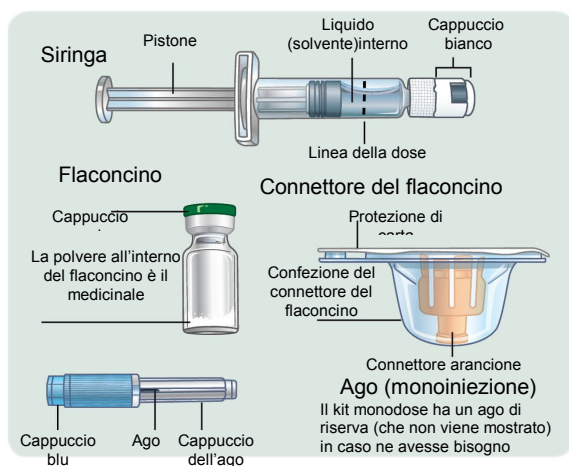
- Si prenda una pausa di tempo.
- Segua queste istruzioni fase per fase.
- Avrà bisogno di abbastanza tempo per completare tutte le fasi senza fermarsi.
- Avrà probabilmente bisogno di meno tempo se lei è abituato a farsi le iniezioni da solo.

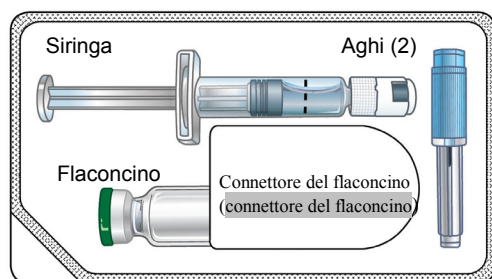
IMPORTANTE:

Legga e segua ogni fase di queste istruzioni attentamente *ogni volta* che si somministra una dose di Bydureon. Non salti nessuna fase. Inoltre, legga il *Foglio Illustrativo* di Bydureon contenuto nella confezione.

Guida ai componenti

- **Kit monodose**

Sollevi qui per una descrizione dettagliata dei componenti

Tenga il risvolto di questa copertura aperto cosicché può consultarlo mentre va avanti nelle varie fasi.

Guida ai componenti

Kit monodose

Contenuto della confezione

Per somministrarsi la dose corretta, legga ogni paragrafo in modo da eseguire ogni fase nel giusto ordine.

Questa Guida è suddivisa nei seguenti paragrafi:

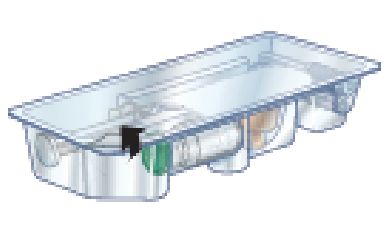
1 Preparazione iniziale
2 Collegamento dei componenti
3 Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa
4 Iniezione del medicinale
Domande e risposte frequenti.

1. Preparazione iniziale

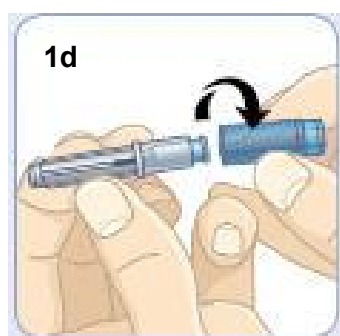
1a Prenda un kit monodose dal frigorifero.

Si prepari a gettare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate. Deve avere ciò che serve per gettare in maniera sicura gli aghi e le siringhe utilizzate.

1b Si lavi le mani.

1c

Per aprire, tolga la copertura.

Tiri fuori la siringa. Il liquido nella siringa deve essere limpido e privo di particelle. Va bene se ci sono delle bolle d'aria.

Sistemi l'ago, la confezione del connettore del flaconcino, il flaconcino e la siringa su una superficie piana e pulita.

Prenda l'ago e tolga il cappuccio blu ruotandolo

Appoggi l'ago coperto con il suo cappuccio. L'ago adesso è pronto. Ne avrà bisogno successivamente.

C'è un ago di riserva nel caso ne avesse bisogno.

Prenda il flaconcino.

Picchietti per diverse volte il flaconcino su una superficie dura per staccare la polvere.

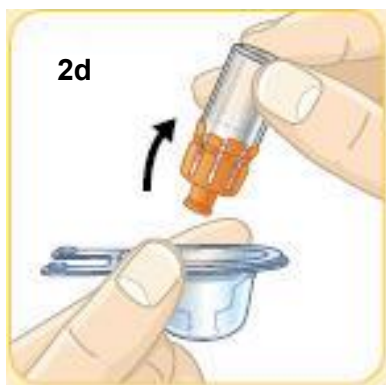
Usi il pollice per rimuovere il cappuccio verde.

Appoggi il flaconcino.

2. Collegamento dei componenti

Prenda la confezione del connettore del flaconcino e tolga la copertura di carta. Non tocchi il connettore arancione posto all'interno.

Tenga con una mano la confezione del connettore del flaconcino.
Nell'altra mano tenga il flaconcino.

Prema in maniera decisa l'estremità superiore del flaconcino all'interno del connettore arancione.

Tiri fuori dalla confezione il flaconcino con il connettore arancione che adesso è unito al flaconcino.

Questo è come deve apparire adesso il flaconcino.

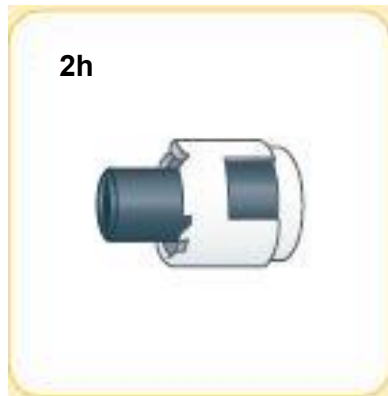
Lo appoggi per utilizzarlo successivamente.

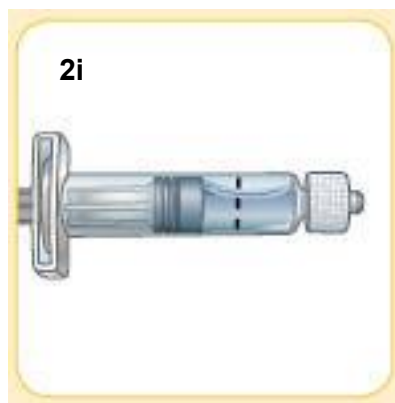
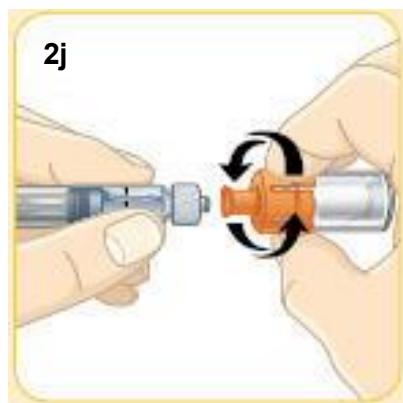
Prenda la siringa.

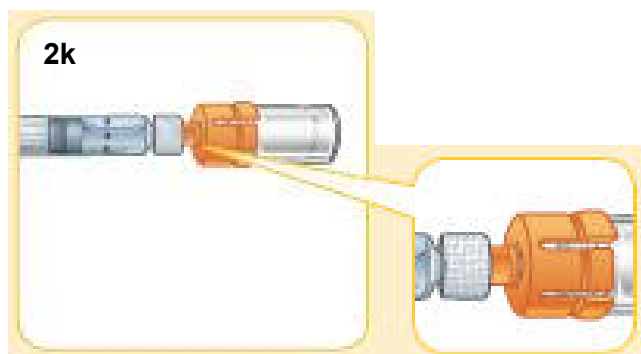
Con l'altra mano tenga saldamente le 2 parti grigie sul cappuccio bianco.

Spezzi il cappuccio

Faccia attenzione a non premere sul pistone.

Spezzi il cappuccio nello stesso modo in cui potrebbe spezzare un bastoncino.

Questo è come appare il cappuccio spezzato.

Non avrà bisogno del cappuccio e può eliminarlo.

Questo è come deve apparire adesso la siringa.

Ora prenda il flaconcino con il connettore arancione annesso.

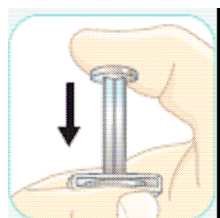
Ruoti il connettore arancione sull'estremità della siringa finché risulta ben stretto. Mentre sta ruotando si assicuri di tenere il connettore arancione. Non stringa troppo. Stia attento a non premere il pistone.

Questo è come devono apparire i componenti quando sono collegati.

3. Miscelazione del medicinale e riempimento della siringa.

IMPORTANTE:

Nel corso delle fasi successive, lei miscelerà il medicinale e riempirà la siringa. Una volta che avrà miscelato il medicinale, deve iniettarlo immediatamente. Non deve conservare il medicinale miscelato per iniettarlo più tardi.

Prema con il pollice il pistone della siringa finché si ferma e lo mantenga premuto con il pollice.

Potrebbe sentire come se il pistone tendesse a tornare un pò indietro.

Continui a premere il pistone con il pollice e agiti in maniera decisa. Continui ad agitare finché il liquido e la polvere sono miscelati bene.

Non tema che il flaconcino si stacchi. Il connettore arancione lo manterrà collegato alla siringa.

Agiti in maniera decisa come se stesse agitando una bottiglia con un condimento per l'insalata di olio e aceto.

Quando il medicinale è ben miscelato, deve apparire torbido.

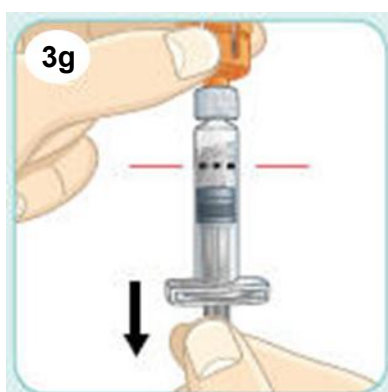
Se vede residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, il medicinale NON è miscelato bene.

Agiti di nuovo con decisione finché il medicinale è miscelato bene.

Mentre agita continui a tenere premuto il pistone con il pollice.

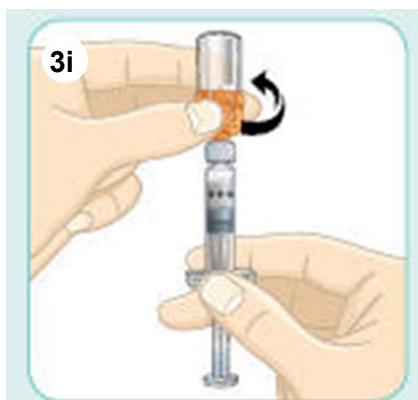
Adesso, tenga il flaconcino con la siringa rivolta verso l'alto. Continui a premere con il pollice sul pistone finché si ferma e lo mantenga premuto.

Picchietti delicatamente il flaconcino con l'altra mano. Continui a premere sul pistone con il pollice per tenerlo fermo.

Picchiettare il flaconcino aiuta il medicinale a scendere lungo le pareti del flaconcino. Va bene se ci sono delle bolle d'aria.

Tiri il pistone verso il basso oltre la linea nera tratteggiata della dose.

Questo fa passare il medicinale dal flaconcino alla siringa. Può vedere delle bolle d'aria. Questo è normale.

Una piccola quantità di liquido può aderire alle pareti del flaconcino. Anche questo è normale.

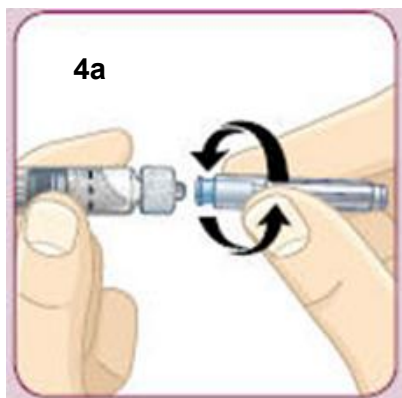
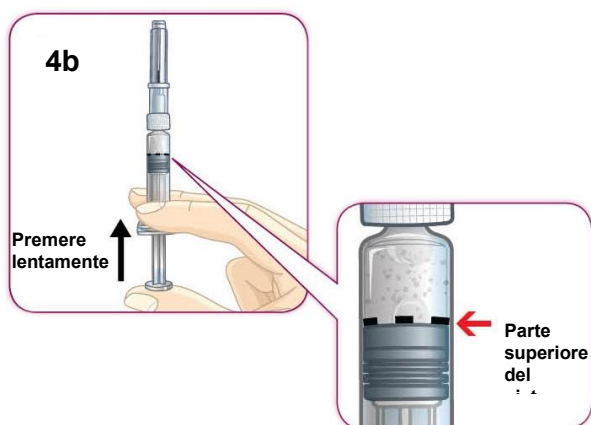
Con una mano tenga il pistone fermo in modo che non si muova.

Con l'altra mano ruoti il connettore arancione per rimuoverlo.

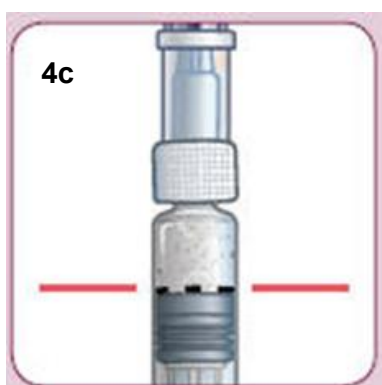
Dopo aver rimosso il connettore stia attento a non premere il pistone.

Questo è come dovrebbe apparire adesso la siringa.

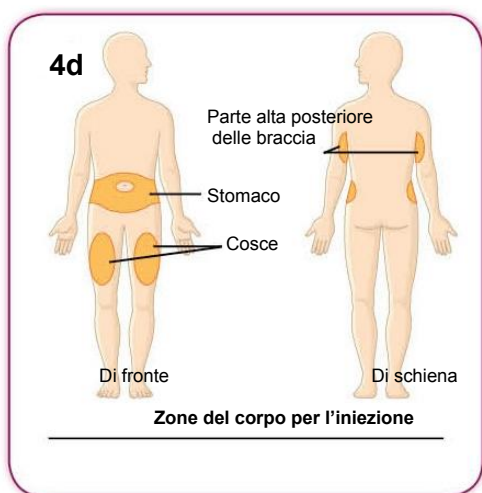
4. Iniezione del medicinale

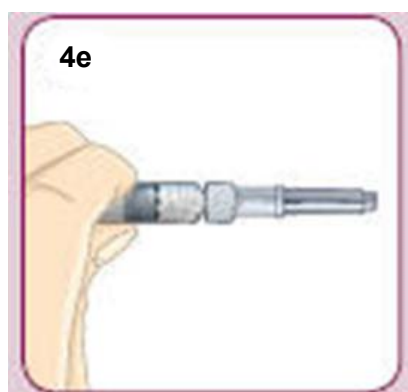
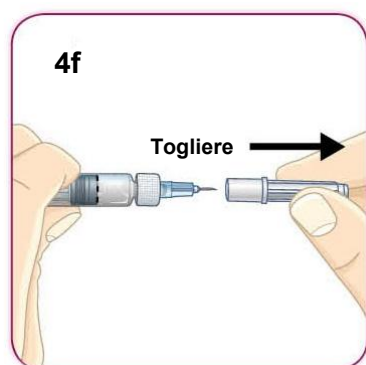
IMPORTANTE:

Legga le prossime fasi scrupolosamente e osservi le figure con molta attenzione.
Questo l'aiuterà a somministrarsi la dose corretta di medicinale.

Avviti l'ago sulla siringa finché è fissato. Non rimuova ancora il cappuccio dell'ago.
Stia attento a non premere sul pistone.

Prema lentamente sul pistone in modo che la parte superiore del pistone si allinei con la linea nera tratteggiata della dose.
Poi, non continui a premere il pistone con il pollice.

E' importante che smetta di premere a questo punto o lei sprecherà del medicinale e non si somministrerà la dose corretta.

Per passare alle fasi successive, la parte superiore del pistone deve essere allineata con la linea nera tratteggiata della dose. Questo l'aiuterà a somministrarsi la dose corretta del medicinale.

IMPORTANTE:

E' normale vedere alcune bolle d'aria nella miscela.
Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose.

Può iniettarsi ogni dose del medicinale nella zona dello stomaco (addome), nelle cosce o nella parte alta posteriore delle braccia.

Ogni settimana può usare la stessa zona del corpo. Ma si assicuri di scegliere una sede d'iniezione diversa in questa zona.

Tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata della dose.

<u>Tolga il cappuccio dell'ago</u>
Non lo ruoti.

Stia attento a non premere il pistone.

Quando rimuove il cappuccio, può vedere 1 o 2 gocce di liquido. Questo è normale.

Si assicuri di usare la tecnica di iniezione raccomandata dal personale sanitario.
Ricordi: deve effettuare l'iniezione di **Bydureon** immediatamente dopo la miscelazione.

Inserisca l'ago nella pelle (sottocute). Inietti l'intera dose, prema il pulsante fino in fondo finché si ferma.

Tolga l'ago.

Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) cosa deve fare se non è sicuro di essersi somministrato la dose completa.

4h. Metta il cappuccio sull'ago. Elimini la siringa con l'ago coperto ancora inserito come le ha insegnato il personale sanitario.
Non deve conservare nessun componente. Ogni kit monodose ha tutto ciò di cui ha bisogno per la sua dose settimanale di Bydureon.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

Quando è il momento della somministrazione della dose settimanale successiva, ricominci dalla Fase 1.

Domande e risposte frequenti

Se la sua domanda riguarda:	*Veda la domanda numero*:
Quando fare l'iniezione dopo miscelazione	**1**
Miscelazione del medicinale	**2**
Bolle d'aria nella siringa	**3**
Inserimento dell'ago	**4**
Rimozione del cappuccio dall'ago	**5**
Pistone non allineato con la linea nera tratteggiata di dosaggio	**6**
Non poter premere il pistone fino in fondo al momento dell'iniezione.	**7**

Domande e risposte frequenti

1. Dopo che ho miscelato il medicinale, quanto tempo posso aspettare prima di effettuare l'iniezione?

Deve farsi l'iniezione di **Bydureon** immediatamente dopo la miscelazione. Se non inietta **Bydureon** immediatamente, il medicinale comincerà a formare dei piccoli residui galleggianti nella siringa. Questi residui galleggianti potrebbero ostruire l'ago mentre sta facendo l'iniezione (vedere domanda 7).

2. Come faccio a sapere se il medicinale è miscelato bene?

Quando il medicinale è miscelato bene, deve apparire torbido. Non devono esserci residui di polvere aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino. Se vede residui di polvere, agiti in maniera decisa continuando a premere il pistone con il pollice. (Questa domanda è relativa alle fasi mostrate dalla fase 3a alla fase 3d).

3. Sono pronto per fare l'iniezione. Che cosa devo fare se vedo che ci sono delle bolle d'aria nella siringa?

E' normale che ci siano delle bolle d'aria nella siringa. Le bolle d'aria non modificheranno o influenzeranno la sua dose. Bydureon viene iniettato nella pelle (sottocute). Le bolle d'aria non sono un problema per questo tipo di iniezione.

4. Che cosa devo fare se ho dei problemi con l'inserimento dell'ago?

Innanzitutto, si assicuri di aver rimosso il cappuccio blu. Poi, ruoti l'ago sulla siringa finché risulta ben stretto. Per prevenire la perdita di medicinale, non prema sul pistone durante l'inserimento dell'ago. Per maggiori informazioni sulle tecniche di iniezione parli con il personale sanitario. (Questa domanda è relativa alla Fase 4a).

5. Che cosa devo fare se ho dei problemi a rimuovere il cappuccio dell'ago?

Con una mano tenga la siringa vicino alla linea nera tratteggiata di dosaggio. Con l'altra mano, tenga il cappuccio dell'ago. Rimuova il cappuccio dell'ago. Non lo ruoti. (Questa domanda è relativa alla Fase 4f.)

6. Sono alla Fase 4c. Che cosa devo fare se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre la linea nera tratteggiata di dosaggio?

La linea nera tratteggiata di dosaggio mostra la dose corretta. Se la parte superiore del pistone è stata premuta oltre questa linea, deve continuare dalla Fase 4d e fare l'iniezione. Prima di fare l'iniezione successiva dopo 1 settimana, riveda attentamente le istruzioni dalla Fase 3a alla Fase 4h.

7. Quando faccio l'iniezione, che cosa devo fare se non posso premere il pistone completamente fino in fondo?

Questo significa che l'ago è ostruito. Rimuova l'ago e lo sostituisca con l'ago di riserva presente nel kit. Poi scelga una sede d'iniezione diversa e completi l'iniezione.

Per rivedere come:
- Rimuovere il cappuccio blu dell'ago, veda la fase 1d
- Inserire l'ago, veda la fase 4a
- Rimuovere il cappuccio dell'ago ed effettuare l'iniezione, veda dalla fase 4e alla fase 4g.

Se non riesce ancora a premere il pistone completamente fino in fondo, tolga l’ago. Metta di nuovo il cappuccio dell’ago sull’ago con attenzione. Legga sul foglio illustrativo (paragrafo 3) che cosa fare se non è sicuro di aver ricevuto la dose completa.

Per prevenire l’ostruzione dell’ago, misceli sempre il medicinale molto bene e lo inietti immediatamente dopo la miscelazione.

Bydureon deve essere somministrato solo una volta a settimana.

Si annoti che si è somministrato Bydureon oggi e segni sul suo calendario quando deve fare l’iniezione successiva.

Come avere ulteriori informazioni su Bydureon

- **Parli con il personale sanitario**

- **Legga il Foglio Illustrativo attentamente**

ISTRUZIONI PER L'UTILIZZATORE

Legga attentamente le istruzioni prima dell'uso

Bydureon 2 mg polvere e solvente per sospensione iniettabile a rilascio prolungato in penna preriempita

Come si usa la penna preriempita di Bydureon

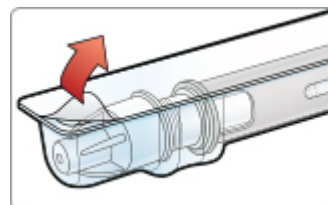
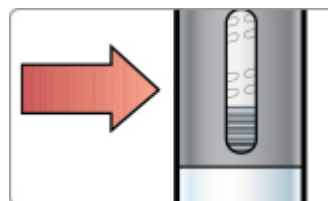
Prima di utilizzare la penna, si raccomanda che lei riceva istruzioni sull'uso corretto da un operatore sanitario.

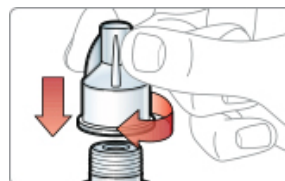
A meno che una persona qualificata possa aiutare a iniettare questo medicinale non è raccomandato per le persone non vedenti o che vedono poco.

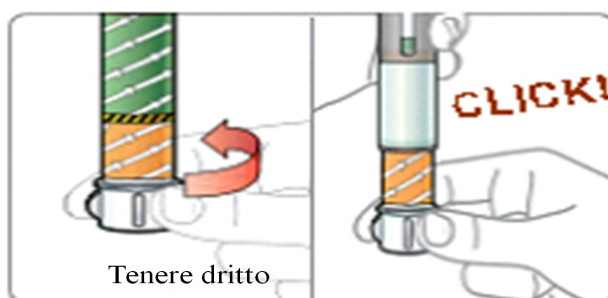
Fase 1: Preparazione della penna

Lasci che la penna si riscaldi. Prenda una penna dal frigorifero e la lasci a temperatura ambiente per almeno 15 minuti. **NON** usi una penna una volta superata la data di scadenza.

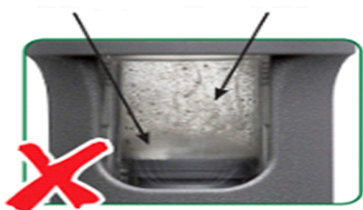
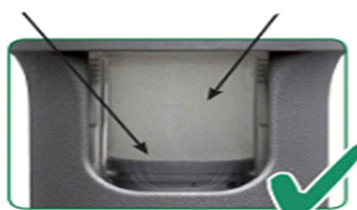
Si lavi le mani mentre la penna si sta riscaldando.

Apra la vaschetta tirando la linguetta situata nell'angolo. Poi tiri fuori la penna e l'ago. **NON** usi la penna o l'ago in caso di rottura o assenza di eventuali componenti.

Verifichi il liquido all'interno della finestra per ispezione. Deve essere chiaro e privo di particelle. È normale se vede delle bolle d'aria nel liquido.

Stacchi la linguetta di carta dal cappuccio dell'ago.

Inserisca l'ago nella penna spingendolo e avvitandolo sulla parte superiore della penna finché non è ben stretto. Per ora **NON** tolga il cappuccio dell'ago.

Fase 2: Miscelazione del medicinale

Unisca il medicinale. Tenendo la penna diritta con il cappuccio dell'ago verso l'alto, giri **lentamente** la rondella in senso antiorario. **SI FERMI** quando sente il click e l'etichetta verde scompare.

Picchietti forte la penna per miscelare. Tenga la penna per l'estremità con l'etichetta arancione e **picchietti forte la penna contro il palmo della mano.** **SENZA** girare la rondella, **RUOTI** la penna dopo qualche colpetto. Picchietti forte la penna preriempita finché non ottiene una sospensione torbida uniforme senza grumi. Potrebbe aver bisogno di picchiettare 80 volte o più.

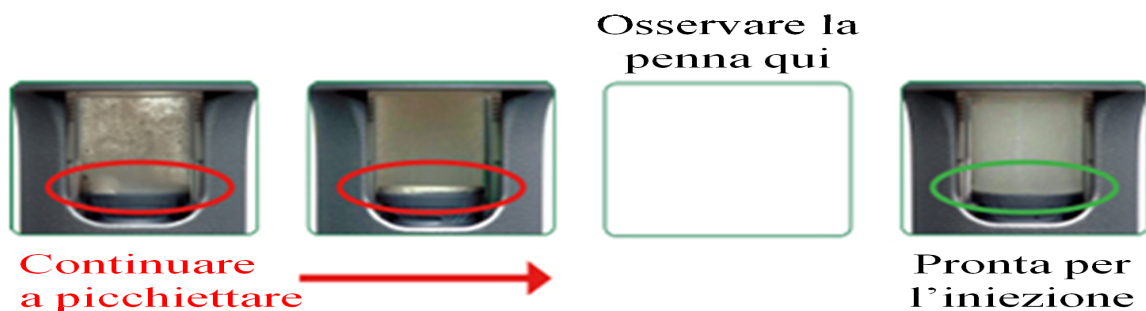
Controlli la sospensione. Tenga la penna sollevata alla luce e verifichi attraverso entrambi i lati della finestra per miscelazione. La soluzione **NON** deve contenere **GRUMI** e deve essere uniformemente torbida.

Non miscelata
Grumi, soluzione non uniforme

Miscelata
Nessun grumo, uniformemente torbida

Per avere la dose intera bisogna miscelare bene il medicinale.

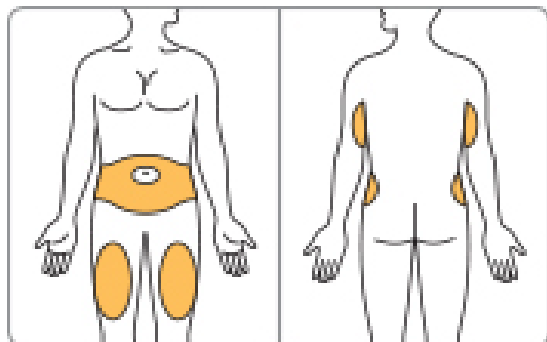
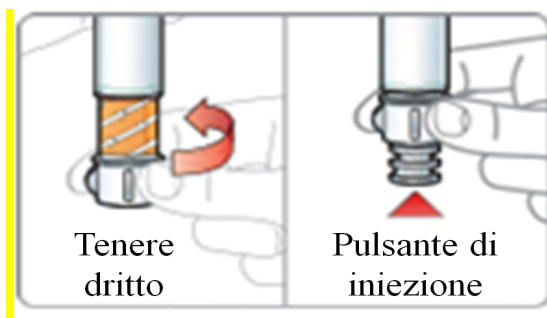
Se non è miscelato bene, picchietti più a lungo e più forte.

NON proceda con l'iniezione a meno che il medicinale sia miscelato bene

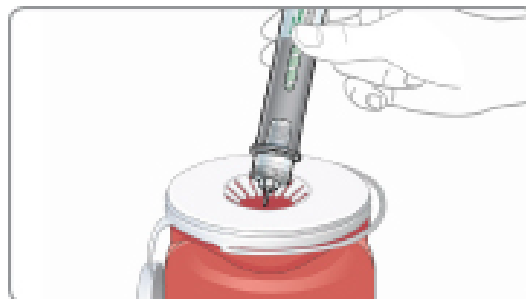
Per avere la dose intera bisogna miscelare bene il medicinale. Se non è miscelato bene, picchietti più a lungo e più forte. È normale se vede delle bolle d'aria nel liquido, non le causeranno alcun danno.

Confronti entrambi i lati della finestra per miscelazione con le immagini sottostanti tenendo la penna contro la pagina. Osservi attentamente la **superficie inferiore.** Se **non vede grumi**, è pronto per l'iniezione.

Fase 3: Iniezione del medicinale

IMPORTANTE Una volta che avrà miscelato il medicinale, deve iniettarlo immediatamente. Non lo deve conservare per iniettarlo più tardi.

Scelga il sito di iniezione tra addome, coscia o parte posteriore del braccio. Ogni settimana può usare la stessa area del corpo, ma scelga una sede di iniezione diversa in tale zona. **Pulisca delicatamente l'area** con sapone e acqua o una salviettina imbevuta di alcool.

Giri la rondella per rilasciare il pulsante di iniezione. Tenendo la **penna diritta**, giri la rondella finché non scompare l'etichetta arancione e il pulsante di iniezione è rilasciato. Per ora **NON** prema il pulsante di iniezione.

Tolga il cappuccio dell'ago tirandolo. **NON** lo ruoti. Potrebbe vedere alcune gocce di liquido sull'ago o nel cappuccio.

Si inietti il medicinale. Inserisca l'ago nella pelle (sottocute). Prema il pulsante di iniezione con il pollice finché non sente un click. **Tenga l'ago inserito nella pelle per 10 secondi** per essere certi di iniettare l'intera dose.

Elimini correttamente la penna, con l'ago attaccato, gettandola in un contenitore resistente alle punture. **NON** cerchi di rimettere il cappuccio o di riutilizzare l'ago.

Domande e risposte frequenti

1. Come faccio a sapere se il medicinale è miscelato bene?

Il medicinale è miscelato bene quando il liquido appare torbido da entrambi i lati della finestra. Non deve vedere alcun grumo nel liquido. Può essere utile tenere la penna sollevata alla luce per vedere all'interno della finestra. Se vede dei grumi di qualsiasi grandezza, continui a picchiettare forte la penna contro il palmo della mano finché il medicinale non è miscelato.

2. Che cosa devo fare se ho dei problemi a miscelare il medicinale?

Prima di preparare la dose, si ricordi di lasciare la penna fuori dal frigorifero per almeno 15 minuti. Questo permetterà alla penna di raggiungere la temperatura ambiente. Sarà più facile miscelare il medicinale se la penna è a temperatura ambiente.

Si assicuri di tenere la penna all'estremità con la rondella e l'etichetta arancione. In questo modo riuscirà a tenere ben stretta la penna e a picchiettarla più forte contro il palmo.

Può anche essere utile picchiettare la finestra per miscelazione, su entrambi i lati, contro il palmo. Se vede dei grumi, continui a picchiettare.

3. Dopo che ho miscelato il medicinale, quanto tempo posso aspettare prima di effettuare l'iniezione?

Deve iniettarsi la dose immediatamente dopo la miscelazione. Se non si inietta la dose subito, si possono formare piccoli grumi di medicinale nella penna e lei potrebbe non iniettarsi la dose intera.

4. Sono pronto per fare l'iniezione. Che cosa devo fare se vedo che ci sono delle bolle d'aria nella penna?

E' normale che ci siano delle bolle d'aria nella penna. Il medicinale viene iniettato nella pelle (sottocute). Le bolle d'aria non le causeranno alcun danno né influiranno sulla dose con questo tipo di iniezione.

5. Quando cerco di fare l'iniezione, che cosa devo fare se non riesco a premere il pulsante di iniezione completamente fino in fondo?

Verifichi di avere avvitato completamente l'ago sulla penna. Si assicuri anche di avere girato la rondella finché non si è arrestata, controlli che l'etichetta arancione sia scomparsa e compaia il pulsante di iniezione.

Se non riesce ancora a premere il pulsante, allora l'ago potrebbe essere ostruito. Estragga l'ago dalla pelle e lo sostituisca con quello di riserva presente nella confezione. Riveda la procedura per inserire l'ago. Poi scelga una sede di iniezione diversa e completi l'iniezione.

Se non riesce ancora a premere il pulsante completamente fino in fondo, estragga l'ago dalla pelle. Getti via la penna con l'ago ancora attaccato in un contenitore resistente alle punture.

6. Come faccio a sapere se ho iniettato l'intera dose?

Per essere certo di iniettarsi la dose intera, prema il pulsante di iniezione con il pollice finché sente un click. Dopo il click, continui a tenere l'ago inserito nella pelle per 10 secondi, un lasso di tempo sufficiente per garantire che tutto il medicinale passi dalla penna sotto la pelle.

7. Come elimino la penna di Bydureon?

Dovrà disporre di un contenitore resistente alle punture che sia sufficientemente grande per contenere l'intera penna con l'ago usato attaccato. Si accerti che il contenitore sia provvisto di un coperchio. Può usare un contenitore per lo smaltimento dei materiali biologici, un altro contenitore di plastica dura o un contenitore in metallo. Nella confezione non è incluso alcun contenitore.

Chieda al farmacista come eliminare in modo sicuro il contenitore con le penne e gli aghi usati. Non getti il contenitore nei rifiuti domestici.